Betrachtungen und Versuche
über die
Bildung der Harnsäure
im tierischen Organismus.

Von der
Technischen Hochschule „Fridericiana" zu Karlsruhe
genehmigte

Dissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs
vorgelegt von

Karl Holdermann, Dipl.-Ing.
aus Karlsruhe.

Referent: Geheimrat Prof. Dr. C. Engler.
Korreferent: Geh. Hofrat Prof. Dr. H. Bunte.

Karlsruhe.
Macklot'sche Druckerei.
1904.

Vorliegende Untersuchungen wurden im organischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Karlsruhe während der Zeit vom April 1902 bis Juli 1903 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, **Herrn Professor Dr. ROLAND SCHOLL**, auf dessen Anregung diese Arbeit ausgeführt wurde, spreche ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus für die wertvolle Unterstützung, die er mir bei Ausführung dieser Arbeit in weitgehendstem Maße zu Teil werden ließ.

Meiner lieben Mutter

in herzlicher Dankbarkeit

gewidmet.

Unter den Stoffwechselprodukten der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel ist die Harnsäure aus mehreren Gründen von besonderem Interesse. Mag einerseits der Umstand, daß ihre Ablagerung in verschiedenen Organen die Ursache langwieriger Krankheiten des menschlichen Körpers werden kann, schon früh die Aufmerksamkeit der Physiologen auf sie gelenkt haben, so besitzt sie auch das Interesse der Chemiker in hohem Maße, besonders seitdem man erkannt hat, daß sie gewissermaßen der Hauptrepräsentant einer großen Gruppe von interessanten Körpern ist, welche infolge ihres gleichzeitigen Vorkommens in pflanzlichen und tierischen Organismen mit der Entstehung der Eiweißkörper in engen Zusammenhang gebracht werden dürfen; schließlich dürfte auch wohl das Dunkel, das über ihrer Entstehung im Organismus auch heute noch herrscht, nicht am wenigsten die zahlreichen Untersuchungen dieser Substanz veranlaßt haben.

Daß die Harnsäure durch den Abbau der Eiweißkörper gebildet wird, beweist ihr Stickstoffgehalt; näheres über ihre Bildung im Organismus auszusagen, sind wir nicht imstande. Denn es ist sowohl die Konstitution der Eiweißkörper trotz zahlreicher Untersuchungen immer noch unbekannt, noch kennen wir Zwischenprodukte des Eiweißabbaus, deren Molekulargewicht zwischen dem (ungefähr bekannten) der Eiweißstoffe und ihrer nächsten Abbauprodukte — der Peptone und Leimstoffe — einerseits und dem der Harnsäure andererseits liegt, und schließlich kennen wir auch nicht das Organ, in welchem die Bildung der Harnsäure vorwiegend stattfindet.

Von den verschiedenen Organen, in denen man Harnsäure aufgefunden hat, scheint besonders die Milz bei der Bildung der Harnsäure eine bedeutende Rolle zu spielen — eine Annahme, welche im besten Einklange steht mit dem Zusammenhang, den man zwischen der Harnsäurebildung und den Leukocyten aufgefunden haben will [1]).

Die Hauptstütze dieser Annahme bildet eine Reihe von Versuchen, welche Horbaczewski [2]) ausgeführt hat und deren Ergebnisse von anderen Forschern bestätigt worden sind. Das von der Milzkapsel eingeschlossene Drüsengewebe, die Milzpulpa, enthält in frischem Zustand keine Spur Harnsäure. Wird dagegen die frische Milzpulpa mit Kälberblut bei Körpertemperatur und Gegenwart von Luft einige Stunden stehen gelassen, so bilden sich bedeutende Mengen von Harnsäure; auch mit siedender verdünnter Kochsalzlösung bereitete Auszüge aus der Milzpulpa liefern bei der Einwirkung von Blut erhebliche Mengen von Harnsäure.

Da hierbei das Blut offenbar die Rolle eines Sauerstoffüberträgers besitzt, scheint die Harnsäure durch Oxydation gewisser in der Milz vorhandener stickstoffreicher Verbindungen gebildet zu werden. Das Vorhandensein derartiger Vorstufen geht auch aus dem Verhalten der Milzpulpa beim Faulen mit Wasser von 50° hervor, wobei Xanthin und Hypoxanthin entstehen; diese Körper finden sich ebensowenig wie die Harnsäure in der Milzpulpa praeformiert. Die Xanthinbasen können selbst nicht die Vorstufen der Harnsäure sein, da sie durch Oxydation nicht in diese übergehen, vielmehr müssen wir annehmen, daß beide sich aus einer gemeinsamen Vorstufe bilden. Die Natur dieser Verbindung ist nicht bekannt; nach der zur

---

[1]) Die Funktion der Milz ist nicht aufgeklärt; man nimmt jedoch als wahrscheinlich an, daß sie eine den Lymphdrüsen ähnliche, also leukocytenbildende Tätigkeit ausübt. Vgl. v. Bunge, Lehrb. d. physiol. u. path. Chemie, IV. Aufl. (1898), S. 248.

[2]) Vgl. v. Bunge, Lehrb. der physiol. u. path. Chemie, S. 335.

Zeit wohl von den meisten Physiologen angenommenen Theorie erfolgt die Bildung der Harnsäure im Organismus der Säugetiere durch Oxydation der aus den Nucleïnverbindungen der Leukocytenkerne und anderer nucleïnhaltiger Gewebe abgespaltenen Nucleïnbasen. Die Möglichkeit dieser Entstehungsweise ist nicht abzuweisen; in neuester Zeit haben Schittenhelm und Schröter[1]) die Entstehung von Purinbasen (Adenin, Xanthin und Hypoxanthin) durch Bakterienspaltung von Hefenucleïnsäuren festgestellt.

Mit der Ansicht, daß die Spaltung der Nucleïnverbindungen die Quelle der im Organismus gebildeten Harnsäure darstelle, hängt es auch wohl zusammen, daß man als das Organ der Harnsäurebildung auch schon die (nucleïnhaltigen) Leukocyten, die weißen Blutkörperchen bezeichnet hat[2]), eine Annahme, welche sich auf die auffallenden Tatsachen stützt, daß bei gewissen normalen und pathologischen Zuständen, bei denen eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen stattfindet — so bei Verdauungsleukocytose und Leukämie, eine vermehrte Harnsäureausscheidung nachgewiesen werden kann, während andererseits das Chinin, welches die amöboiden Bewegungen der Leukocyten und hierdurch deren Stoffwechsel herabsetzt, auch die Harnsäureausscheidung vermindert.

Neuerdings haben Kutscher und Seemann[3]) versucht, durch Oxydation von Nucleïnverbindungen zu Purinkörpern zu gelangen. Um den im Körper herrschenden Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, verwandten sie Calciumpermanganat in alkalischer Lösung, sie erhielten jedoch von stickstoffhaltigen Verbindungen nur Guanidin und Harnstoff, dagegen keine Spur Harnsäure. Aus diesem negativen Ergebnis schließen die genannten Autoren, daß die Bildung der Harnsäure im Organismus nicht aus

---

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie 39. 203 (1903).

[2]) v. Bunge, Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chemie l. c.

[3]) Kutscher und Seemann, Berichte 36. 3023 (1903).

Nucleïnverbindungen, sondern auf einem andern, vielleicht synthetischen Weg erfolgt. Es sind deshalb in neuerer Zeit mehrfach Untersuchungen veröffentlicht worden, welche andere Erklärungen wahrscheinlich machen sollen [1]).

Einen genauen Einblick in den Verlauf aller im Körper verlaufenden Reaktionen wird man erst bekommen, wenn die Konstitution der Eiweißkörper aufgeklärt ist; trotz der zahlreichen, dahin zielenden Untersuchungen und der bedeutenden Fortschritte, die in neuester Zeit auf diesem Gebiet errungen wurden [2]), sind wir jedoch anscheinend noch weit von diesem Ziel entfernt.

Schon jetzt können wir mit Sicherheit annehmen, daß der größte Teil des Eiweißstickstoffs in Form von Amidogruppen in der Molekel enthalten sein muß. Bei jeder Zersetzung der Eiweißkörper, sei es durch den Stoffwechsel im Organismus oder durch chemische Eingriffe — Fäulnis, trockene Destillation, Säuren, Alkalien, Oxydation — entstehen in reichlichen Mengen Amidosäuren, von denen die am häufigsten auftretenden Verbindungen folgende sind:

Glykokoll (Amidoessigsäure);
Sarkosin (N-Methylglykokoll);
Leucin (α-Amidoisobutylessigsäure);

[1]) Vgl. z. B. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39. 136 (1903).

[2]) Hier sind vor allem die in neuester Zeit veröffentlichten Untersuchungen Emil Fischers zu nennen. (E. Fischer u. seine Schüler, Berichte **34**. 2868 (1901); **35**. 1095 (1902); **36**. 2094, 2106, 2592, 2982, 2993 (1903); **37**. 2486, 2842 (1904). Fischer erhielt auf synthetischem Weg anhydridartige Verbindungen des Glykokolls und anderer Amidosäuren, vom Typus . . — $NH . CH_2 . CO — NH . CH_2 , CO$ — . . . welche er als Polypeptide bezeichnet; diese stehen jedenfalls in naher Beziehung zu gewissen Abbauprodukten der Proteïnstoffe und ähneln in vielen Beziehungen den Peptonen; sie zeigen Biuretfärbung, Fällung durch Phosphorwolframsäure, Spaltung durch Trypsin; bei complicierteren Produkten und ganz besonders bei optisch aktiven Formen zeigt sich auch eine wachsende Ähnlichkeit des physikalischen Verhaltens. — Durch diese Arbeiten ist wohl außer Zweifel gestellt, daß in den Proteïnstoffen zahlreiche verkettete Säureamidgruppen enthalten sind, wie die weiter unten angeführten Forscher schon früher angenommen haben.

Tyrosin (p-Oxyphenyl-α-Amidopropionsäure);

Asparaginsäure (Amidobernsteinsäure) und die homologe Glutaminsäure.

Außerdem werden auch Diamidosäuren (z. B. Ornithin, Diamidoessigsäure) — und zwar nach den neuesten Untersuchungen von Skraup[1]) — in nicht unbeträchtlicher Menge erhalten. Von stickstoffreicheren Spaltprodukten seien erwähnt: Kreatin und Arginin, welche als Derivate des Guanidins anzusehen sind.

Beim Erhitzen von Eiweiß mit Barytwasser im geschlossenen Rohr auf 150—200° während mehrerer Tage erhielt Schützenberger neben einer Menge anderer Produkte Ammoniak, Kohlensäure und Oxalsäure, und er fand, daß die genannten Stoffe stets in denselben relativen Mengenverhältnissen entstehen, wie bei der Zersetzung von Oxamid und Harnstoff[2]).

Schützenberger zog hieraus den Schluß, daß man das Eiweiß vielleicht als sehr complexes Ureïd oder Oxamid betrachten könne. Diese Folgerung konnte jedoch nicht aufrecht erhalten werden, weil es nicht gelang, Harnstoff aus dem Eiweiß darzustellen, weder durch Trypsinspaltung, noch durch Oxydation. Neuerdings hat jedoch die Anschauung Schützenbergers eine neue Stütze erhalten, da es Jolles[3]) gelungen ist, durch Oxydation der verschiedensten Eiweißkörper 45—90 % des Gesamtstickstoffs an Harnstoff zu erhalten — eine Reaktion, welche von höchster Wichtigkeit ist, da sie geeignet erscheint, uns über die Lagerung der Atome in der Eiweißmolekel weiter aufzuklären. Durch dieselbe Reaktion konnte Jolles aus einigen einfachen Stickstoffverbindungen[4]) — Hippursäure und Asparagin — Harnstoff erhalten, und zwar in einer Menge, die zu dem Gesamtstickstoff der Substanz in einem bestimmten Verhältnis stand. Beim Vergleich der Kon-

---

[1]) Berichte **37**. 1596 (1904).

[2]) Vgl. Hammarsten, Physiolog. Chemie 1891, S. 13.

[3]) Jolles, Berichte **34**. 1447 (1901).

[4]) Jolles, Berichte **34**. 386 (1901).

stitution der angewandten Verbindungen kam Jolles zu dem Schluß, daß die Menge des in Harnstoff übergehenden Stickstoffs von der Zahl der in der Molekel enthaltenen — CO NH — Gruppen abhängig ist. Die — CO . NH —, bezw. — CO NH_2 Gruppe muß daher als eigentliche harnstoffbildende Gruppe angesehen werden und in der Eiweißmolekel in besonders großer Zahl enthalten sein, wie die große Harnstoffausbeute aus manchen Eiweißsorten schließen läßt. Diese Anschauung steht in gutem Einklang mit der oben erwähnten Annahme Schützenbergers, wonach die Eiweißkörper sehr complicierte Ureïde, bezw. Oxamide darstellen.

Auch die bekannte Bildungsweise des Harnstoffs durch Oxydation des Oxamids mit Quecksilberoxyd [1]) ist ein Beweis dafür, daß die Säureamidgruppe — CO NH_2 durch Oxydation leicht in Harnstoff überzuführen ist. Während also die von Jolles beobachtete Entstehung des Harnstoffs durch Oxydation von Säureamiden keineswegs neu ist, ist die Entstehung desselben Produkts bei der Übertragung dieser Reaktion auf die Eiweißkörper von höchstem Interesse, denn im Organismus geschieht die Bildung des Harnstoffs in demselben Proceß: durch oxydierenden Abbau der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel.

Obwohl es keinem Zweifel unterliegt, daß auch die Harnsäure ein Produkt desselben Vorgangs ist, ist es bis jetzt noch nicht gelungen, sie durch Oxydation eiweißartiger Verbindungen oder complicierter Amidokörper außerhalb des Organismus darzustellen. Die bis jetzt bekannten künstlichen Darstellungsweisen der Harnsäure sind rein synthetischer Art, d. h. die Bildung der Harnsäure erfolgt nicht durch Oxydation eines Körpers von höherem Molekulargewicht, sondern durch Aufbau der Molekel aus Körpern, die eine erheblich einfachere Zusammensetzung besitzen. Von diesen Bildungsweisen sind die bekannteren folgende:

---

[1]) Williamson, vgl. Gerhardt, Traité de chimie organique **I**, 404.

Aus: Glykokoll und Harnstoff
Horbaczewski, Berichte **15**. 2678 (1882),
Trichlormilchsäure und Harnstoff
Horbaczewski, Monatshefte f. Chemie **8**, 584 (1887),
Aectessigester (Dialursäure) und Harnstoff,
Behrend und Roosen, Ann. Chem. Pharm. **251**. 235 (1889),
Cyanessigsäure und Harnstoff
F. Formánek, Berichte **24**. 3419 (1891),
Amidobarbitursäure und Kaliumcyanat
(A. Schlieper und A. Baeyer Ann. **127**, 3 [1863]) und Erhitzen der Pseudoharnsäure mit Salzsäure,
E. Fischer, Berichte **30**. 559 (1897).

Eine der Entstehungsweise im Organismus entsprechende Darstellung der Harnsäure im Laboratorium erfordert zunächst die Auswahl eines geeigneten Oxydationsmittels. Die angeführte Oxydation von Eiweißkörpern mittelst Permanganat, bezw. von Säureamiden mit Quecksilberoxyd, können wir nicht zur Darstellung der Harnsäure anwenden, weil sie viel zu energisch verlaufen und es uns daher nicht gelingt, die Oxydation in einem gewünschten Grad zum Stillstand zu bringen; wir werden stets nur das Endprodukt der Oxydation, Harnstoff, erhalten und Zwischenstufen nicht isolieren können.

Man kennt jedoch eine weitere Reaktion, bei welcher ebenfalls durch Oxydation von Amidokörpern Harnstoffderivate erhalten werden können, welche sich jedoch von den eben genannten dadurch unterscheidet, daß der Verlauf der Reaktion in jedem Stadium vollständig aufgeklärt ist und bei jedem Stadium festgehalten werden kann.

Diese von A. W. Hofmann aufgefundene Reaktion zur Darstellung primärer Amine aus dem Säureamid der nächst höheren Reihe mittelst Brom und Kali [1]) bietet

[1]) A. W. Hofmann, Berichte **14**, 2725 (1881); **15**, 407. 752 und 762 (1882).

daher die Möglichkeit, die Oxydation von Amidokörpern und vielleicht von Eiweißkörpern selbst zu Harnsäure auszuführen und damit einen dem Stoffwechsel analogen Vorgang außerhalb des Organismus stattfinden zu lassen — eine Möglichkeit, deren Gelingen von nicht geringerer Wichtigkeit wäre für die Erklärung der im Körper verlaufenden Vorgänge, wie die bereits gelungene Darstellung des Harnstoffs aus Eiweiß. Da in dieser Arbeit ein dahinzielender Versuch unternommen werden soll, so soll hier zunächst der Verlauf der *Hofmannschen Reaktion* eingehend dargelegt werden.

Die Bildung der primären Amine aus dem Säureamid der nächst höheren Reihe durch Oxydation mittels Brom und Kali verläuft hauptsächlich in zwei Phasen. Versetzt man die Mischung von 1 Molekel Säureamid und 1 Molekel Brom zunächst mit einer Molekel Kali, so wirkt die nach der Gleichung

$$Br_2 + KOH = BrOH + KBr$$

gebildete freie unterbromige Säure in der Kälte auf das Säureamid ein unter Bildung eines Monobromamids, z. B.

$$CH_3 . CO\,NH_2 + BrOH = CH_3 . CO\,NHBr + H_2O .$$

Durch den Eintritt des Broms wird das Amid, das ja ohnehin schon sauren Charakter zeigt, in seiner sauren Natur verstärkt und es bildet sich beim Zufügen einer zweiten Molekel Kali ein Kaliumsalz von der Formel

$$R - CO . NKBr \text{ bezw. } R . C \left\langle \begin{matrix} OK \\ NBr \end{matrix} \right.$$

Diese Körper, welche unter geeigneten Bedingungen isoliert werden können, zersetzen sich leicht unter Abspaltung von Kaliumbromid: das zunächst entstehende Zwischenprodukt von der Formel

$$CH_3 . CO\,NKBr = KBr + CH_3 . CO\,N = \quad \text{bezw.}$$

$$CH_3 . C \left\langle \begin{matrix} O - \\ N - \end{matrix} \right.$$

ist jedoch nicht existenzfähig, sondern verwandelt sich

unter Wanderung der Alkylgruppe in einen Isocyansäureester:

$$R.C\left\langle\begin{array}{l}O-\\N-\end{array}\right. \rightarrow R-N=CO$$

Auch diese Ester lassen sich unter gewissen Bedingungen isolieren. Wie die freie Isocyansäure sind sie jedoch leicht zersetzlich und von größter Reaktionsfähigkeit gegen Körper, die Hydroxyl- oder Amidogruppen enthalten. Die Reaktion erfolgt in der Weise, daß ein Wasserstoffatom der Hydroxyl- bezw. Amidogruppe an den vorher doppelt gebundenen Stickstoff des Isocyanats sich anlagert unter Bildung einfacher Bindung, während der Rest sich an die Carbonylgruppe anlagert.

Auf diese Weise kommen folgende Reaktionen zustande.

I. Mit Alkoholen entstehen Urethanderivate:

$$\begin{array}{l}CH_3-N=CO\\ \\C_2H_5-OH\end{array} \rightarrow \begin{array}{r}CH_3.NH.CO\\ |\\C_2H_5.O\end{array}$$

Methylurethan.

II. Mit Amidokörpern entstehen Harnstoffderivate:

$$\begin{array}{l}CH_3-N=CO\\ \\CH_3.CO-NH_2\end{array} \rightarrow \begin{array}{r}CH_3-NH-CO\\ |\\CH_3-CO-NH\end{array}$$

Methylacetylharnstoff.

Dieser Körper entsteht also z. B. wenn man auf 1 Molekel Brom zwei Molekeln Säureamid anwendet, von denen die eine, unangegriffen bleibende, mit dem aus der andern gebildeten Isocyansäureester in Reaktion tritt.

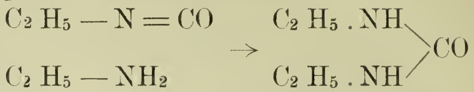
III. Bei der Zersetzung mit Wasser entsteht das primäre Amin der nächst niederen Reihe:

$$CH_3.N=CO+H_2O=CH_3.NH_2+CO_2$$

Methylamin.

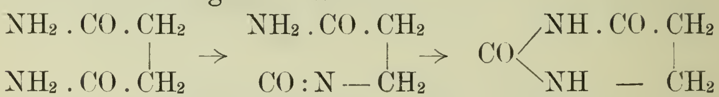
Es kann daher bei Anwendung gleicher Molekeln Säureamid und Brom noch eine zweite Reaktion eintreten. Es wird zunächst das ganze Amid in den Isocyansäureester übergeführt. In wässeriger Lösung entsteht hieraus, wenn auch langsam in der Kälte, das Amin nach

Gleichung III, welches auf den unzersetzten Isocyansäureester in folgender Weise einwirkt:

IV. 

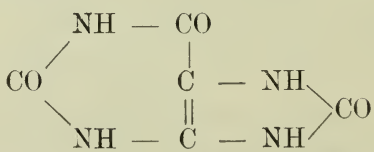
s. Diaethylharnstoff.

Es entsteht also auch hier ein Harnstoffderivat. Solche Harnstoffderivate entstehen aus Monocarbonsäureamiden, indem zwei Molekeln in Reaktion treten. Auch Dicarbonsäureamide bilden Harnstoffderivate und zwar kann dies hier innerhalb einer Molekel stattfinden, indem durch Einwirkung einer Molekel Brom die eine — $CO\,NH_2$ Gruppe in den Isocyansäureester verwandelt wird, welcher mit der zweiten, unzersetzten Gruppe derselben Molekel in Reaktion tritt. Diese Reaktion verläuft z. B. beim Succinamid in folgender Weise:



Diese Tatsachen, daß bei der Oxydation von Säureamiden Harnstoffderivate entstehen, lassen es möglich erscheinen, daß auch Harnsäure, die ja auch ein Harnstoffderivat ist, durch Oxydation eines Säureamids von geeigneter Zusammensetzung auf diesem Weg entstehen könnte. Die Konstitution dieser der Harnsäure zu Grunde zu legenden Verbindung wurde durch folgende Überlegung ermittelt.

Die Konstitution der Harnsäure wird heute nach dem Vorschlag von Medicus[1]) allgemein durch folgende Formel ausgedrückt:

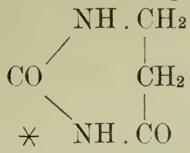


Sie enthält also in ihrer Molekel zwei Harnstoffreste in unsymmetrischer Anordnung.

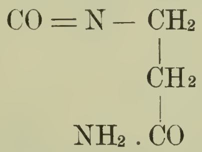
---

1) Medicus, Ann. Chem. Pharm. **175**, 24.

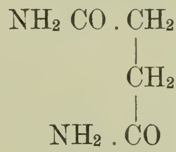
Denkt man sich diese zwei Harnstoffreste durch einen der beschriebenen Hofmannschen Reaktion analogen Vorgang aus Säureamidgruppen entstanden, wie z. B. das Ureïd



entstanden war über das Zwischenglied

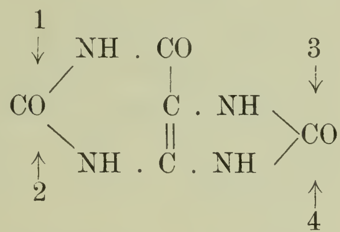


aus

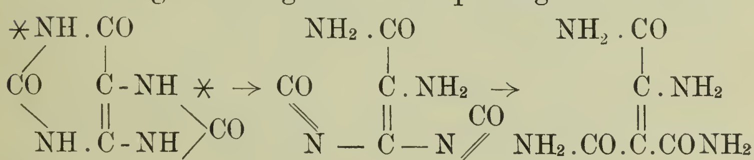


Isocyansäureester Succinamid,

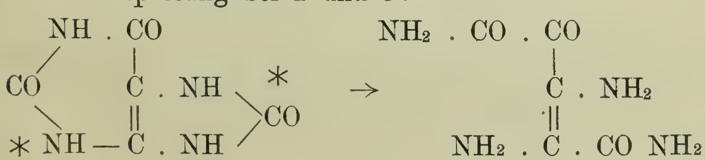
so gelangt man bei der rückwärtigen Verfolgung der Harnsäurebildung, welche viermal die Gruppe — CO . NH — enthält, zu vier zu Grunde liegenden Säureamiden, indem man sich an je zwei Stellen eine Ringschließung aus einem Isocyansäurerest mit einer Amidogruppe geschehen denkt.



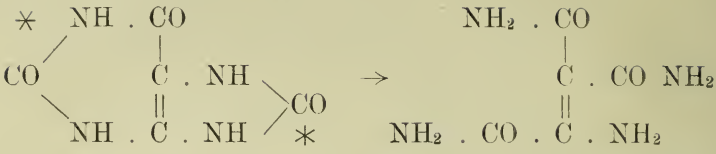
A. Ringschließung bezw. Aufspaltung bei 1 und 3:



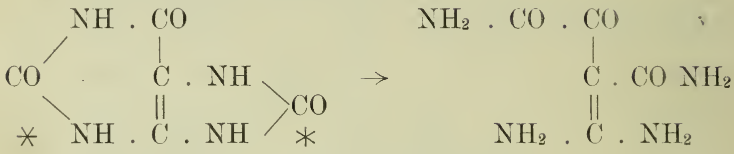
B. Aufspaltung bei 2 und 3:



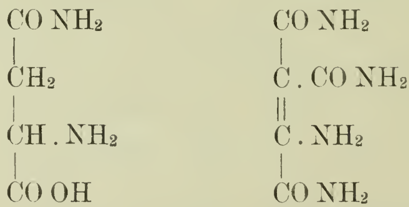
C. Aufspaltung bei 1 und 4:



D. Aufspaltung bei 2 und 4:



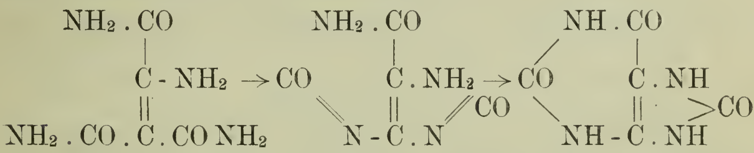
Wie sich bei näherer Betrachtung der erhaltenen Formeln ergibt, sind die Körper A und C gleich, so daß im ganzen drei Körper erhalten werden, aus denen bei der Behandlung mit Brom und Kali unter geeigneten Bedingungen Harnsäure entstehen könnte. Von diesen drei Körpern kommen die Körper B und D wegen ihrer complicierten Konstitution für die experimentelle Ausführung nicht in Betracht, zumal es nicht wahrscheinlich ist, daß derartige Körper im Organismus entstehen könnten; dagegen besitzt der Körper A bezw. C eine verhältnismäßig einfache Konstitution, welche mit der Konstitution des Asparagins, welches ja schon mehrfach in den verschiedensten Organismen nachgewiesen ist, eine gewisse Ähnlichkeit besitzt.



Asparagin — Körper A.

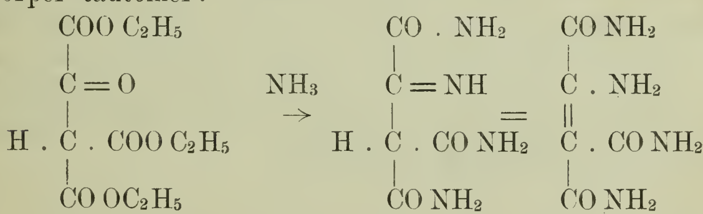
Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß ein derartiger Körper bei der Spaltung der Eiweißkörper entsteht und die Muttersubstanz der im Organismus gebildeten Harnsäure darstellt.

Aus diesem Körper könnte also bei der Oxydation mit Brom und Kali Harnsäure gebildet werden, indem zwei von den drei vorhandenen Säureamidgruppen in Isocyansäurereste verwandelt würden, welche mit den zwei unverändert gebliebenen Amidgruppen unter Ringschließung die Harnstoffreste herstellen könnten.



Die experimentelle Prüfung dieser Voraussetzungen bildet den Gegenstand vorliegender Arbeit.

Das Säureamid, welches durch Oxydation in Harnsäure übergehen sollte, ist noch nicht dargestellt worden; ich hoffte es zu gewinnen durch Behandlung des Oxalmalonsäureesters mit Ammoniak; hierbei könnte der gewünschte Körper entstehen, wenn durch die Einwirkung des Ammoniaks sowohl die Estergruppen in die Säureamidgruppen verwandelt würden, als auch der Ketonsauerstoff durch die Imidogruppe $=$ NH ersetzt würde; das hierbei zunächst entstehende Produkt wäre mit dem gewünschten Körper tautomer:



Dieser Körper konnte jedoch nicht erhalten werden, weil Oxalmalonsäureester durch Ammoniak sofort in die Komponenten gespalten wird, wie aus den weiter unten beschriebenen Versuchen hervorgeht. Da sich das gewünschte Säureamid auf einem anderen einfachen Weg nicht darstellen läßt, wurde zur Ausführung der geplanten Synthese ein Körper gewählt, welcher zu jenem in naher Beziehung steht und zwar ebenfalls noch nicht dargestellt

ist, aber voraussichtlich leicht zu erhalten war: dem Dicarbintetracarbonsäureamid.

Dieses hoffte ich auf die übliche Art zu erhalten durch Behandlung des Dicarbintetracarbonsäureesters mit Ammoniak.

$$\begin{array}{lcll}
COO\,C_2H_5 & & CO\,NH_2 & CO\,NH_2 \\
| & & | & | \\
C\,.\,COO\,C_2H_5 & & C\,.\,CO\,NH_2 & C\,.\,NH_2 \\
\| & \rightarrow & \| & \| \\
C\,.\,COO\,C_2H_5 & & C\,.\,CO\,NH_2 & C\,.\,CO\,NH_2 \\
| & & | & | \\
COO\,C_2H_5 & & CO\,NH_2 & CO\,.\,NH_2
\end{array}$$

Dicarbintetracarbonsäureester, bezw. Amid; Körper A.

Wie ein Vergleich mit dem verlangten Säureamid ergibt, enthält dieses eine —CO- Gruppe weniger, wie das Dicarbintetracarbonsäureamid. Um diese zu entfernen, ist man ebenfalls auf die Hofmannsche Reaktion angewiesen, indem man die betreffende $-CO\,NH_2$ Gruppe ebenfalls zu einem Isocyansäurerest $-N=CO$ oxydiert. Durch die alsbald auch in der Kälte eintretende Hydrolyse hätte hieraus unter Abspaltung von Kohlendioxyd die gewünschte Amidogruppe zu entstehen, welche nun mit dem benachbarten, noch unzersetzten Isocyansäurerest in der oben beschriebenen Weise reagieren könnte. Um also das Dicarbintetracarbonamid in die Harnsäure überzuführen, hat man drei Carbonamidgruppen in die Isocyansäurereste zu verwandeln. Sowie nun eine dieser Gruppen durch Hydrolyse in die Amidogruppe übergeht, sind die Bedingungen für die Harnsäurebildung gegeben.

Darstellung von Oxalmalonsäureester.

Die Darstellung dieses schon bekannten Körpers geschieht durch Einwirkung von Aethyloxalsäurechlorid auf Natriummalonsäureester [1]). Aethyloxalsäurechlorid ist ebenfalls schon dargestellt worden, durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Oxalester und Spaltung des zunächst entstehenden Dichloroxalsäureesters durch stärkeres Erhitzen [2]).

Oxalsäureester.

Zur Herstellung größerer Mengen von Oxalsäureester eignet sich vorzüglich ein von Kekulé [3]) angegebenes Verfahren, welches in den Handbüchern noch nicht aufgenommen worden ist. Man löst durch Trocknen bei 110° entwässerte Oxalsäure durch schwaches Erwärmen in ungefähr dem 1½fachen Gewicht absoluten Alkohols, sättigt ohne Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff, fällt nach mehrstündigem Stehen mit Eiswasser und rektificiert den sorgfältig mit kaltem Wasser gewaschenen Ester nach dem Trocknen mit Chlorcalcium. Auf diese Weise erhält man ohne Nebenprodukte einen sehr reinen Ester in guter Ausbeute (60—70 % der berechneten Menge).

Äthyloxalsäurechlorid.

Die Darstellung dieser Verbindung wurde schon oben angedeutet. Man verwandelt den Oxalester durch vorsichtiges Erhitzen mit Phosphorpentachlorid zunächst in Dichloroxalsäureester und zersetzt diesen nach sorgfältiger Trennung von dem gebildeten Phosphoroxychlorid, durch stärkeres Erhitzen in Äthyloxalsäurechlorid und Äthylchlorid.

$$\begin{array}{l} CO\,.\,OC_2H_5 \\ | \\ CO\,.\,OC_2H_5 \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CO\,.\,OC_2H_5 \\ | \\ CCl_2\,.\,OC_2H_5 \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CO\,.\,OC_2H_5 \\ | \\ COCl \\ +Cl\,.\,C_2H_5 \end{array}$$

---

1) Bouveault, Bull. soc. chim. 19 (3), 78.

2) Anschütz, Ann. Chem. Pharm. 254, 18 ff.

3) Kekulé. Lehrb. d. organ. Chemie 1863, II. 15.

165 g Oxalsäureester wurden mit 242 g Phosphorpentachlorid während 10 Stunden im Ölbad auf 128—130° erhitzt, wobei nur anfangs eine unbedeutende Gasentwicklung eintrat; das Reaktionsprodukt wurde im Vacuum sorgfältig fraktioniert. Der Druck betrug 21 mm; bei 43° destillierte das entstandene Phosphoroxychlorid, von 48—75° destillierte eine Mittelfraktion, die Endfraktion von 75—95° bestand hauptsächlich aus Dichloroxalsäureester; die Mittelfraktion und die Endfraktion wurden nochmals fraktioniert und das zwischen 85—93° übergehende Produkt gesondert aufgefangen. Diese Flüssigkeit, welche aus Dichloroxalsäureester bestand, wurde während 2½ Stunden auf 170° (Temperatur des Ölbads) erhitzt, worauf die Entwicklung des Äthylchlorids beendigt war; das Reaktionsprodukt wurde unter gewöhnlichem Druck mehrmals destilliert; die Menge der zwischen 135—145° siedenden Anteile betrug 80 g, was einer Ausbeute von 52 % gleichkommt.

Oxalmalonsäureester.

Die Darstellung dieser Verbindung geschah nach der von Bouveault (l. c.) angegebenen Vorschrift.

32 g Malonsäureester wurden in 120 ccm absolutem Äther gelöst und 4.6 g feingeschnittenes Natrium zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht hingestellt und hierauf 27 g Äthyloxalsäurechlorid mit ungefähr dem gleichen Volum Äther verdünnt hinzugegeben, wobei der Kolbeninhalt in gelindes Sieden gerät; der Kolben wurde während einer Stunde öfters geschüttelt und darauf mit Wasser versetzt. Die ätherische Schicht wurde im Scheidetrichter getrennt, mehrmals mit frischem Wasser durchgeschüttelt und nach dem Trocknen der Äther abdestilliert; der Rückstand betrug 53 g.

Bei einer zweiten Darstellung aus 48 g Malonsäureester und 40.5 g Äthyloxalsäurechlorid wurden 65 g Reaktionsprodukt erhalten.

Bei der Destillation unter Atmosphärendruck zerfällt

der Ester glatt in Kohlenoxyd und Methantricarbonsäureester. Diese Zersetzung tritt nach meinen Beobachtungen in sehr erheblichem Maße auch ein bei der Destillation unter 11 mm Druck, sodaß man den Ester, entgegen den Angaben Bouveaults, auf diese Weise nicht reinigen kann; es gelingt jedoch hierdurch, den nicht in Reaktion getretenen Malonsäureester, welcher einen erheblichen Teil des Produktes ausmacht, zu entfernen, indem man solange erhitzt, bis der Druck infolge der beginnenden Entwicklung des Kohlenoxyds zu steigen beginnt; der Malonsäureester destilliert unter 11 mm Druck bei 91°. Es blieben bei dieser Destillation von 118 g Rohprodukt 60 g als Rückstand im Kolben.

Es wurde hierauf noch versucht, den Ester bei noch tieferer Temperatur zu destillieren, wie es durch das Kathodenvacuum der Quecksilberluftpumpe ermöglicht wird. Der Druck betrug anfangs 0.01 mm; die Temperatur des Ölbads betrug 70°, die des Dampfes 43°; trotz dieser geringen Erhitzung trat Zersetzung ein, welche ein rasches Steigen des Manometers bewirkte; bei der Temperatur des Dampfes 90° war wieder ein Druck von 10 mm erreicht. Nach diesem Mißerfolg wurde von einer weiteren Reinigung des Produktes Abstand genommen und das Öl roh analysiert.

0.2788 g Subst.: 0.4915 g CO_2; 0.1433 g H_2O
0.1681 g Subst.: 0.2995 g CO_2; 0.0847 g H_2O

$C_{11}H_{16}O_7$:	Ber.	C = 50.77	H = 6.15
	Gef.	C = 48.1	H = 5.76
		C = 48.6	H = 5.65

Da hiernach die gefundenen Werte von den für Oxalmalonsäureester berechneten nicht allzustark abweichen, wurde der Ester ohne weitere Reinigung für die folgenden Versuche benutzt.

Einwirkung von Ammoniak auf Oxalmalonsäureester.

Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Oxalmalonsäureester sollen, wie früher ausgeführt, nicht nur die

Estergruppen in Säureamidgruppen übergeführt, sondern auch der Ketonsauerstoff durch die Imidogruppe ersetzt werden. Letztere Reaktion ist bei analog zusammengesetzten Ketonsäureestern ziemlich leicht erreicht worden.

Duisberg[1]) erhielt durch Einwirkung concentrierten wässrigen Ammoniaks, Collie[2]) durch Einwirkung gasförmigen Ammoniaks auf Acetessigester die Verbindung $C_6 H_{11} NO_2 = CH_3 . C(NH) . CH_2 . COO C_2 H_5$, von Duisberg p-Amidoacetessigester genannt, in Form farbloser Krystalle, welche nach wiederholter Reinigung den Schmelzpunkt 34^0 zeigten.

Die analogen Verbindungen des Propiopropionsäuremethylesters und -äthylesters erhielten Israel[3]) und Pinkel[4]) durch Einwirkung von wässrigem Ammoniak auf die betreffenden Ester in der Kälte als ölige, in Wasser unlösliche Flüssigkeiten.

10 g Oxalmalonsäureester wurden in 20 g Alkohol gelöst und unter Kühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt. Es entsteht sofort unter intensiver Gelbfärbung der Flüssigkeit ein Niederschlag, welcher nach 24 Stunden abgesaugt und aus viel kochendem Wasser umkrystallisiert wurde. Der Niederschlag wog vor dem Umkrystallisieren 3.1 g, nach dem Umkrystallisieren wog er 2 g und bestand aus feinen, farblosen Nädelchen, welche beim Erhitzen im Röhrchen ohne zu schmelzen und zu verkohlen sublimierten, wobei sich gleichzeitig ein nach Cyan riechendes Gas entwickelte. Dieses Verhalten machte es wahrscheinlich, daß das Produkt Oxamid war, was durch die Bunsensche Oxalsäureprobe bewiesen wurde.

Diese bequeme und sichere Methode zur Identificierung von Oxalsäure, deren Mitteilung ich Herrn Professor Dr. Scholl verdanke, ist bisher noch nicht veröffentlicht und sei deshalb hier näher beschrieben. Der Nachweis

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **213**. 171.

[2]) Ibid. **226**. 298.

[3]) Ibid. **231**. 201.

[4]) Ibid. **245**. 86.

gründet sich darauf, daß beim Erhitzen von Oxalsäure mit conc. Schwefelsäure ein Gasgemisch entwickelt wird, welches aus genau gleichen Raumteilen Kohlensäure und Kohlenoxyd besteht.

Man erhitzt einige Körnchen der Substanz in einem engen Reagensröhrchen mit einigen Tropfen concentrierter Schwefelsäure einige Minuten, so daß die Luft durch das entwickelte Gasgemisch vollständig verdrängt wird. Hierauf verschließt man das Röhrchen mit dem Finger und kehrt es schnell unter Wasser um. Man kühlt darauf durch Besprengen mit Wasser ab und bezeichnet die Hälfte des Gasvolums durch eine Marke. Taucht man nun das Röhrchen in starke Kalilauge, so steigt diese bis zur Marke, wenn die untersuchte Substanz Oxalsäure war. — Dieser Nachweis ist natürlich auch auf Oxamid anwendbar, da das entstehende Ammoniak von der Schwefelsäure gebunden wird.

Wie aus diesem Versuch hervorgeht, wird also der Oxalmalonsäureester durch alkoholisches Ammoniak gespalten in Oxamid und Malonamid; ersteres fällt nach kurzer Zeit, letzteres nach längerem Stehen in Krystallen aus. Aus 10 g Oxalmalonsäureester müßten theoretisch 3.4 g Oxamid entstehen; die erhaltene Menge betrug, wie oben erwähnt, 3.1 g, d. h. die Zersetzung des Esters durch alkoholisches Ammoniak verläuft quantitativ.

Auch durch wässeriges Ammoniak (spec. Gew. 0.910) wird der Ester, wie ein Reagensrohrversuch zeigt, fast sofort gespalten unter Abscheidung von Oxamid.

Wegen dieser leichten Zersetzlichkeit des Esters war es nicht wahrscheinlich, daß der eingeschlagene Weg zu einem Ziele führte; die Versuche, das gewünschte Säureamid durch Behandlung des Oxalmalonsäureesters mit Ammoniak darzustellen, wurden daher nicht fortgesetzt.

Darstellung von Dicarbintetracarbonsäureamid.

$$\begin{matrix} NH_2 . CO \\ NH_2 . CO \end{matrix} \!\!> C = C <\!\! \begin{matrix} CO . NH_2 \\ CO . NH_2 \end{matrix}$$

Nach dem Mißlingen der mit Oxalmalonsäureester angestellten Versuche mußte auf die Darstellung der als Körper A bezeichneten Verbindung verzichtet werden, da sie auf einem andern einfachen Weg nicht zu erhalten ist; es wurde daher die Darstellung des Dicarbintetracarbonsäureamids aufgenommen, welches, wie schon früher (Seite 20) erwähnt, zu dem gewünschten Körper in naher Beziehung steht und bei der Behandlung mit Brom und Kali zu denselben Produkten führen kann, wie jener Körper, wie aus den an genannter Stelle geschehenen Ausführungen hervorgehen dürfte.

Die Verwendung des Dicarbintetracarbonamids konnte um so unbedenklicher geschehen, als es sich ja vor allem darum handelte, die Möglichkeit der Bildung von Harnsäure oder ähnlicher Körper aus einem complicierten Säureamid qualitativ nachzuweisen, wozu genügt, daß solche Körper auch in nur geringer Ausbeute entstehen.

Dicarbintetracarbonamid ist zwar ebenfalls noch nicht bekannt; ich hoffte jedoch es in einfacher Weise durch Behandlung des Dicarbintetracarbonsäureesters mit Ammoniak zu gewinnen.

Dicarbintetracarbonsäureester.

$$\begin{matrix} C_2H_5O . CO \\ C_2H_5O . CO \end{matrix} \!\!> C = C <\!\! \begin{matrix} CO . OC_2H_5 \\ CO . OC_2H_5 \end{matrix}$$

Dieser Körper ist schon mehrfach dargestellt worden; man erhält ihn aus Malonsäureester durch Enfernung der mittelständigen Wasserstoffatome; die hierdurch freiwerdenden Valenzen verknüpfen zwei Malonsäureester-Reste zu dem Dicarbintetracarbonsäureester, wie aus der obenstehenden Konstitutionsformel leicht ersichtlich ist.

Diese Elimination der mittelständigen Wasserstoffatome des Malonsäureesters ist auf folgende Arten vollzogen und zur Darstellung des Esters benutzt worden.

1. Dinatriummalonsäureester und Jod,
   Bischoff und Rach; Berichte **17**. 2781.
2. Chlormalonsäureester und Natrium,
   Conrad und Guthzeit; Berichte **16**. 2631.
3. Dibrommalonsäureester und Natrium,
   Conrad und Brückner; Berichte **24**. 2997.
4. Chlormalonsäureester und Natriumacetanilid,
   Paal und Otten; Berichte **23**. 2591.
5. Brommalonsäureester und Potasche,
   Blank und Samson; Berichte **32**. 860.

Eine eingehende Prüfung dieser Methoden ergab, daß nur die letztgenannte, von Blank und Samson angegebene Darstellungsweise zur Herstellung größerer Mengen der Verbindung geeignet ist.

Diese Methode, welche ich zur Darstellung des Esters stets anwandte, gibt nach folgendem Verfahren eine vorzügliche Ausbeute.

100 g reiner Malonsäureester (Sp. 196°) wurden in einen Fraktionierkolben von 250 ccm Inhalt gebracht, in dessen Hals ein bis auf den Boden reichendes Trichterrohr befestigt war; das nach unten umgebogene Ableitungsrohr des Kolbens wurde mit einer Saugflasche verbunden, welche etwa 150 ccm Wasser enthielt und ihrerseits mit der Wasserstrahlpumpe in Verbindung stand. Während man nun einen schwachen Luftstrom durch den Apparat saugt, gibt man zuerst ungefähr $^1/_{10}$ der berechneten (100 g) Brommenge durch das Trichterrohr zu, erwärmt über freier Flamme vorsichtig, bis gerade Entfärbung eintritt und gibt dann im Lauf von ungefähr 15 Minuten den Rest des Broms in kleinen Anteilen hinzu, ohne weiter von außen zu erwärmen; die Temperatur hält sich auf ungefähr 40—50°; je geringer die Erhitzung bei der Bromierung ist, desto besser wird die Ausbeute. Ist alles Brom zugesetzt, dann wird der gelöste Bromwasserstoff

durch verstärktes Durchleiten des Luftstroms entfernt, wobei man zweckmäßig den Trichter mit gekörntem Chlorcalcium anfüllt. Nach etwa einer Stunde ist der Bromwasserstoff bis auf einen geringen Rest ausgetrieben; man destilliert darauf das Produkt aus demselben Kolben im Vacuum, wobei man zweckmäßig im Ölbad erhitzt. Der reine Brommalonsäureester siedet unter 10 mm Druck bei 115–117° und bildet eine farblose, ölige Flüssigkeit, welche in der Kälte nur einen schwachen Geruch besitzt, in warmem Zustand greifen ihre Dämpfe die Augen heftig an.

Die Menge des Produkts aus 100 g Malonsäureester beträgt 135—140 g, während die Theorie 150 g verlangt.

Unterläßt man das Entfernen des gelösten Bromwasserstoffs vor der Destillation, so zersetzt sich ein Teil des Produkts beim Anwärmen und die Ausbeute fällt auf 65 bis 70 % der Theorie.

Zur Darstellung des Dicarbintetracarbonsäureesters löst man 130 g Brommalonsäureester in 500 ccm Benzol und fügt dazu 300 g trockenes, gepulvertes Kaliumcarbonat. Diese Mischung erhitzt man in einem Ölbad von 120° am Rückflußkühler 25—30 Stunden zum gelinden Sieden. War der Brommalonsäureester sorgfältig fraktioniert, so hat die Benzolschicht nur eine blaßgelbe Färbung angenommen; meist besitzt sie jedoch eine orangegelbe Farbe, die von einer geringen Menge eines Nebenproduktes herrührt. Der Kolbeninhalt wurde nach dem Erkalten mit Wasser versetzt, so daß das Salz in Lösung ging, und die gesamte Flüssigkeit im Scheidetrichter getrennt; das Benzol wurde nochmals mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Chlorcalcium aus einem Ölbad von 130° abdestilliert. Der ölige Rückstand, welcher zwar, wie Blank und Samson angibt, das berechnete Gewicht besitzt, erstarrt beim Abkühlen nicht vollständig; er enthält wechselnde Mengen einer öligen Verunreinigung, welche bedeutende Mengen des Esters verflüssigt. Aus diesem Rohprodukt wurde der Ester zuerst folgendermaßen gewonnen:

Der ölige Rückstand wurde abgekühlt, der auskrystallisierte Ester nach zwölf Stunden abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und die Mutterlauge im Vacuum fraktioniert. Auf diese Weise erhält man eine Ausbeute von 60 %; der erhaltene Ester ist durch eine gelbe, ölige Substanz verunreinigt, welche sich nur schwierig durch häufiges Umkrystallisieren aus Alkohol entfernen läßt.

Bei späteren Darstellungen wurde deshalb der gesamte, beim Verdampfen des Benzols hinterbleibende Rückstand durch Vacuumdestillation gereinigt; der Dicarbintetracarbonsäureester siedet unter 10 mm Druck bei 193°; das Destillat erstarrt beim Erkalten vollständig zu einer schneeweißen Krystallmasse, welche nur Spuren einer Verunreinigung enthält. Zu allen Zwecken dürfte das Destillat von genügender Reinheit sein; nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol ist der Ester vollständig rein.

Die Ausbeute bei der Destillation des Gesamtrohprodukts beträgt über 70 % der Theorie, berechnet auf Malonsäureester; d. h. 70 g aus je 100 g angewandten Malonsäureesters.

Da man diese Ausbeute bei Befolgung dieser Angaben mit Sicherheit erhält, kann man leicht beliebige Mengen des Körpers in kurzer Zeit herstellen.

Die Eigenschaften des Dicarbintetracarbonsäureesters sind folgende.

Der Ester bildet in reinem Zustande farblose, klare Krystalle vom Fp. 56°, welche dem triklinen [1]) System angehören; besonders durch Abdunsten der ätherischen Lösung erhält man leicht außerordentlich große und schöne Krystalle. Unter gewöhnlichem Luftdruck siedet der Ester unter teilweiser Zersetzung bei 325°, unter 10 mm Druck siedet er unzersetzt bei 193°. Er löst sich nicht in Wasser, ziemlich schwer im kalten Alkohol und Ligroin, leicht in Äther, Benzol, Essigester und in heißem Alkohol.

---

[1]) E. Wedekind, Berichte 34. 2079.

Dicarbintetracarbonsäureamid.

Die Behandlung der Säureester mit Ammoniak bildet die gebräuchlichste Darstellungsweise der Säureamide, da diese Reaktion in den meisten Fällen ohne erhebliche Bildung von Nebenprodukten verläuft. Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Dicarbintetracarbonsäureester erhält man nach längerer Zeit Dicarbintetracarbonsäureamid.

Hierbei bildet sich jedoch ein merkwürdiges Zwischenprodukt, aus welchem der Ester leicht wieder erhalten werden kann; dieses Zwischenprodukt besteht, wie weiter unten gezeigt werden wird, aus einer Verbindung gleicher Molekeln Dicarbintetracarbonsäureester und Ammoniak; aus diesem Zwischenprodukt entsteht bei weiterer Einwirkung von Ammoniak unter Alkoholaustritt allmählich das Säureamid; weitere Zwischenstufen scheinen nicht aufzutreten.

Ausführung der Versuche.

1. Behandlung des Esters mit wässerigem Ammoniak.

20 g feingepulverter Ester wurden mit 60 g wässerigem Ammoniak vom spec. Gew. 0.910 übergossen. Nach kurzem Stehen verwandelt sich der Ester in eine ölige Flüssigkeit; zur Vollendung der Reaktion wurde die Mischung 10 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und hierauf auf dem Wasserbad eingedunstet. Der Rückstand, ein durch eine geringe Menge beim Eindampfen entstandener, brauner Nebenprodukte verunreinigtes Öl, wurde in 60 ccm 10 proc. Salzsäure aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit concentrierter Sodalösung übersättigt, und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, worin es sich zwar langsam, aber reichlich auflöst. Nach dem Trocknen mit Potasche wurde der Äther verdampft: es hinterblieben 11 g von der öligen Flüssigkeit.

2. Behandlung des Esters mit alkoholischem Ammoniak.

20 g Ester wurden mit 50 ccm Alkohol übergossen und unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniakgas gesättigt, wobei der Ester vollständig in Lösung ging; nach zweitägigem Stehen wurde von einem geringen festhaftenden Bodensatz abgegossen und der Alkohol auf dem Wasserbad abgetrieben. Der Rückstand, ein dickes, gelbliches, etwas trübes Öl, wurde mit 60 ccm 10 proc. Salzsäure unter Umrühren versetzt; hierbei schied sich eine geringe Menge eines rasch erstarrenden Öls ab, welches bei dem vorigen Versuch nicht beobachtet worden war; die abfiltrierten und getrockneten Krystalle schmolzen bei 52° und waren stickstofffrei; nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen sie bei 56°; es bestand daher kein Zweifel, daß sie aus unangegriffenem Ester bestanden. Selbst nach mehrwöchentlichem Stehen konnte in der Lösung des Esters in alkoholischem Ammoniak noch unangegriffener Ester nachgewiesen werden, während bei der Einwirkung von wässrigem Ammoniak, in welchem sowohl der Ester, wie auch das ölige Produkt vollständig unlöslich sind, schon nach kurzer Zeit sämtlicher Ester in Reaktion getreten ist.

Aus der salzsauren Lösung wurde nach dem Filtrieren das Öl auf dieselbe Weise gewonnen, wie im vorigen Versuch; die erhaltene Menge betrug hier 16 g.

Dasselbe ölige Produkt wurde auch erhalten beim Erhitzen des Dicarbintetracarbonsäureesters mit wässrigem oder alkoholischem Ammoniak im geschlossenen Rohr auf 100°. Erhitzt man den Ester mit gesättigtem alkoholischen Ammoniak sehr lange (24 Stunden) auf 100°, so tritt tiefgreifende Zersetzung ein; bei einem derartigen Versuch, der mit 2 g Ester und 15 ccm bei 0° gesättigtem alkoholischen Ammoniak ausgeführt wurde, hatten sich in der Flüssigkeit braune Schmieren abgesetzt und in den leeren Teil des Rohres waren lange farblose Krystalle von Ammoniumcarbonat heraufsublimiert.

Die in den beiden ersten Versuchen erhaltenen öligen Produkte schienen völlig gleich zu sein. Sie waren stickstoffhaltig, dickflüssig, farb- und geruchlos, in Wasser nicht löslich und darin untersinkend. Sie lösen sich in Alkohol, Äther und Chloroform; von verdünnten Säuren werden sie ebenfalls leicht gelöst; aus diesen Lösungen werden sie durch Natriumcarbonat in unveränderter Form abgeschieden. Beim Erhitzen der Substanz tritt Zersetzung ein; es entweicht zuerst Ammoniak, später entwickeln sich stechend riechende Dämpfe, und der sehr hoch siedende Rückstand erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Zur Untersuchung der hierbei entstehenden Produkte wurde das aus der Behandlung des Esters mit wässrigem Ammoniak erhaltene Öl im Vacuum trocken destilliert. Der Druck betrug 15 mm. Bei etwa 135° beginnt eine Gasentwicklung, welche mit steigender Temperatur lebhafter wird und sich bei 180° vollendet. Bei 194° destilliert eine farblose Flüssigkeit, welche in der Vorlage rasch erstarrt; im Destillierkolben bleibt nur ein sehr geringer Rückstand.

Die Krystallmasse wurde aus Alkohol umkrystallisiert; die Krystalle zeigten den Schmelzpunkt 56° des Dicarbintetracarbonsäureesters und erwiesen sich stickstofffrei. Bei der Analyse wurden die Werte gefunden:

0.1800 g Subst.: 0.3480 g CO_2, 0.1096 g H_2O

$C_{14}H_{20}O_8$ Ber.: C = 53.13 H = 6.39

Gef.: C = 52.73 H = 6.67

Der ölige Körper zerfällt also bei der Vacuumdestillation ohne nennenswerte Zersetzung in Ammoniak und Dicarbintetracarbonsäureester.

Hiernach ergibt sich die Konstitution des Körpers als Additionsprodukt von Dicarbintetracarbonsäureester und Ammoniak; es war nun die Anzahl der eingetretenen Ammoniakmolekel und die Art ihrer Angliederung an den Ester zu ermitteln.

Über die Menge des eingetretenen Ammoniaks gibt die Analyse Aufschluß. Es wurde hierzu das aus Versuch 2

durch Einwirkung alkoholischen Ammoniaks auf den Ester erhaltene Produkt bis zum konstanten Gewicht getrocknet und analysiert. Da es sehr schwer flüchtig ist, kann man es direkt im Schiffchen abwägen.

0.1790 g Subst. 0.3331 g CO_2, 0.1064 g H_2O
0.2156 g Subst. 0.3926 g CO_2, 0.1380 g H_2O
0.2341 g Subst. 9.1 ccm N_2 (22°, 760 mm).

$C_{14}H_{23}NO_8$	Ber.:	C = 50.41	H = 6.97	N = 4.21
	Gef.:	C = 50.75	H = 6.67	N = 4.40
		C = 50.14	H = 7.18	—

Die aus der Analyse berechnete Formel unterscheidet sich also von der Formel des Dicarbintetracarbonsäureesters durch einen Mehrgehalt an einer Molekel Ammoniak.

Diese Addition einer Molekel Ammoniak an den Ester kann theoretisch in doppelter Weise stattfinden.

Ammoniak könnte sich erstens unter Lösung der Doppelbindung an die Aethylenkohlenstoffe in folgender Weise anlagern:

$$\begin{array}{l} NH_2 . C : (COO\,C_2H_5)_2 \\ \quad\;\;\; | \\ \;\;\, H . C : (COO\,C_2H_5)_2 \end{array}$$

Derartige Additionen von Ammoniak aus Doppelbindungen sind jedoch sehr selten [1]) und besonders bei Dicarbintetracarbonsäureester ist eine solche Reaktion sehr unwahrscheinlich, da die hier bestehende Doppelbindung außerordentlich beständig ist; es gelingt z. B. nicht, Brom an dieselbe anzulagern [2]), ja es geht sogar der gesättigte Acetylentetracarbonsäureester bei der Einwirkung von Chlor [3]) in den ungesättigten Dicarbintetracarbonsäureester über.

Das Vorhandensein einer Doppelbindung gibt sich jedoch durch das Eintreten der Baeyerschen Reaktion auf olefinische Doppelbindungen: die Reduktion alkalischer

---

[1]) Durch Erhitzen von Fumar- und Maleïnsäure mit Ammoniak entsteht z. B. inaktive Asparaginsäure. Berichte **20**. Ref. 557 (1887); **21**. Ref. 644 (1888).

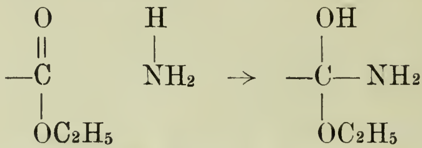
[2]) Conrad, Berichte **14**. 619 (1881).

[3]) Bischoff, Berichte **24**. 2024 (1891).

Permanganatlösung und durch die von Conrad [1]) vollzogene Überführung in den gesättigten Ester mittelst Zinkstaub mit Sicherheit zu erkennen.

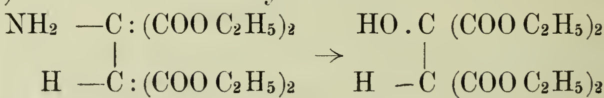
Auch die Abspaltung des Ammoniaks beim Erhitzen spricht gegen die Annahme einer derartigen Anlagerung.

Aus diesen Gründen ist es wahrscheinlicher, daß die Addition von Ammoniak an einer Carbäthoxylgruppe stattfindet in einer Weise, welche der Addition von Ammoniak (und Blausäure) an Aldehyde vollständig analog wäre:

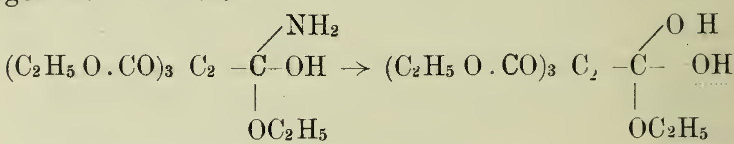


Eine sichere Unterscheidung beider Möglichkeiten der Ammoniakaddition ermöglicht die Einwirkung salpetriger Säure, welche in der aliphatischen Reihe die Amidogruppe meist glatt durch Hydroxyl ersetzt. Hierbei müßten entstehen:

a) im ersten Fall Oxyäthantetracarbonsäureester



b) im Fall der Anlagerung des Ammoniaks an eine Carbäthoxylgruppe müßte Dicarbintetracarbonsäureester regeneriert werden.



Letzteres ist in der Tat der Fall.

Einwirkung salpetriger Säure auf das Ammoniakadditionsprodukt.

1 g des Additionsprodukts wurde in überschüssiger verdünnter Salzsäure gelöst und mit 2proc. Natriumnitrit-

[1]) Conrad und Guthzeit. Berichte **16**. 2631 (1883).

lösung bis zum Auftreten freier salpetriger Säure (KJ-Stärkepapier) versetzt; hierzu wurden 11.5 ccm verbraucht Unter Stickstoffentwicklung schied sich sofort in guter Ausbeute ein smaragdgrünes Öl ab, welches bald zu hellgrünen Krystallen erstarrte. Die Krystalle wurden in Äther aufgenommen, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdunstet. Die zurückbleibenden, etwas grünlichen Krystalle zeigten nach dem Abpressen auf Ton den Schmelzpunkt 54^0; nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol waren sie farblos, zeigten den Schmelzpunkt 56^0 und erwiesen sich stickstofffrei. Sie reduzierten alkalische Permanganatlösung sofort, enthielten also eine Doppelbindung. Ließen alle diese Eigenschaften schon auf Dicarbintetracarbonsäureester schließen, so bewies dies endgiltig die Analyse.

0.1753 g Subst.: 0.3408 g CO_2, 0.0984 g H_2O

$C_{14}H_{20}O_8$	Ber.:	C = 53.13	H = 6.39
	Gef.:	C = 53.02	H = 6.29

Die verbrauchte Menge Natriumnitritlösung bestätigt das Ergebnis der Analyse, wonach auf eine Molekel Ester eine Molekel Ammoniak addiert wurde; 11.5 ccm 2proc. Natriumnitritlösung entsprechen 0.23 g Natriumnitrit, während der auf 1 g Substanz berechnete Verbrauch 0.21 g beträgt.

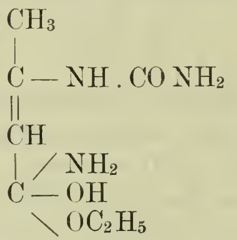
Durch die vorhergehenden Versuche ist also bewiesen, daß der durch Einwirkung von Ammoniak auf Dicarbintetracarbonsäureester zunächst erhaltene, ölige Körper folgende Konstitution besitzt:

$$\begin{array}{l}C_2H_5O.CO\\C_2H_5O.CO\end{array}\!\!>C=C<\!\!\begin{array}{l}CO.OC_2H_5\\C.(OH).OC_2H_5\\\;|\\NH_2\end{array}$$

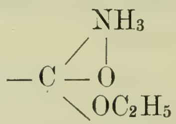
Eine derartige Anlagerung von Ammoniak an einen Ester wurde bisher nur einmal, beim Carbäthoxyl-β-uramidocrotonsäureester beobachtet. Meister[1]) erhielt einen solchen Körper, als er den genannten Ester durch

[1]) Meister, Ann. Chem. Pharm. **244**. 242.

Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak in das entsprechende Disäureamid verwandeln wollte. Den erhaltenen Körper, welcher aus Alkohol umkrystallisiert wurde, hielt er zunächst für eine Verbindung des erwarteten Säureamids mit einer Molekel Krystallalkohol. Er bemerkte jedoch, daß sich dieser durch Erhitzen nicht abspalten läßt. Zu richtiger Erkenntnis der Konstitution gelangte er durch die Beobachtung, daß derselbe Körper erhalten wird, wenn man den von Behrend[1]) erhaltenen β-Uramidocrotonsäureester mit alkoholischem Ammoniak auf 100^0 erhitzt, wobei dieser eine Molekel Ammoniak aufnimmt — eine Reaktion, welcher die Anlagerung von Ammoniak an Dicarbintetracarbonsäureester ganz analog ist. Meister wies schon damals auf die Strukturähnlichkeit der entstandenen Verbindung mit Aldehydammoniak hin und gab seiner Verbindung $C_5H_9O_2N_3 . C_2H_6O$ die Strukturformel:



Bei dieser Annahme ist es wahrscheinlich, daß durch Wechselwirkung zwischen dem sauren Hydroxyl und der basischen Amidogruppe eine betaïnartige Bindung, d. h. ein inneres Ammoniumsalz zustande kommt.



Diese Möglichkeit wäre dadurch zu beweisen, daß auch tertiäre Basen, z. B. Trimethylamin an Säureester addiert würden; diese Verhältnisse wurden jedoch als zu weit abliegend nicht näher untersucht. Bei der Lösung des Körpers in Säuren wird die betaïnartige Bindung auf-

[1]) Behrend, Ann. Chem. Pharm. **229**. 5.

gespalten und die Amidogruppe addiert die Säure unter Bildung des betr. Salzes. z. B.

$$\begin{array}{l} C_2H_5O\,.\,CO \\ C_2H_5O\,.\,CO \end{array}\!\!>C=C<\!\!\begin{array}{l} CO\,.\,OC_2H_5 \\ C(OH)\,.\,OC_2H_5 \\ \diagdown NH_2\,.\,HCl \end{array}$$

Ein derartiges Salz des Additionsproduktes konnte jedoch weder in absolut ätherischer, noch in Chloroformlösung beim Einleiten trockenen Chlorwasserstoffs isoliert werden.

Die Bindung des Ammoniaks am Dicarbintetracarbonsäureester ist eine außerordentlich feste, wie folgende Versuche beweisen. Je 1 ccm wurde, in dem dreifachen Volum 38 proc. Salzsäure, bezw. 35 proc. Schwefelsäure gelöst, acht Tage kalt hingestellt; es war in dieser Zeit keine Spur Ammoniak ausgetreten, in welchem Falle der Ester auskrystallisiert wäre. Beim Kochen mit starker Natronlauge wird die Verbindung auffallenderweise, wie ich wiederholt festgestellt habe, nur langsam und ohne Ammoniakaustritt zersetzt, indem die Carbäthoxylgruppen verseift werden: der austretende Alkohol kann leicht (durch Geruch und Entzündung) nachgewiesen werden.

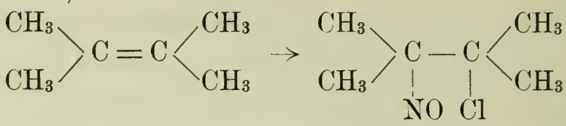
Die Natur der hierbei entstehenden, stickstoffhaltigen Verbindung wurde nicht untersucht; möglicherweise erfolgt hier Bildung eines stickstoffhaltigen Ringes; ein derartiger Übergang in eine cyklische Verbindung findet z. B. statt, wenn Citramid mit Salzsäure oder Schwefelsäure erhitzt wird, wobei unter Ringschließung Dioxypyridincarbonsäure gebildet wird [1]). —

Wie schon erwähnt, war das Rohprodukt von der Einwirkung salpetriger Säure auf das Ammoniakadditionsprodukt von intensiv smaragdgrüner Farbe; diese Färbung war veranlaßt durch ein in geringer Menge entstandenes Nitrosoprodukt, welches sich beim Erhitzen des Rohprodukts auf dem Platinspatel unter Entwicklung brauner Stickoxyde zersetzt. Diese Beimengung war insofern von

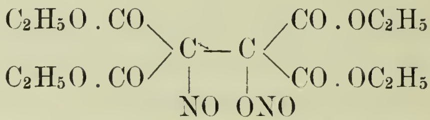
---

[1]) Behrmann und A. W. Hofmann. Berichte **17**. 2687.
Sell und Easterfield, Berichte **27**. Ref. 83.

besonderem Interesse, als Thiele[1]) den dem Dicarbintetracarbonsäureester zu Grunde liegenden Kohlenwasserstoff, das Tetramethyläthylen (Dimethyl-2,3-buten) durch Einwirkung von Nitrosylchlorid in das Nitrosochlorid verwandelt hat,



welches in fester Form ein Pulver von der Farbe des Kupfervitriols darstellt und von organischen Lösungsmitteln mit blauer Farbe gelöst wird. Hiernach lag die Vermutung nahe, daß der oben erwähnte, als Nebenprodukt entstandene, grüngefärbte Körper ein ähnliches Produkt darstellte, also ein Nitrosochlorid des Dicarbintetracarbonsäureesters, oder aber ein Nitrosit, d. h. ein Additionsprodukt, entstanden durch Anlagerung von Stickstofftrioxyd:



Derartige Körper sind besonders in der Terpenreihe öfters dargestellt worden. Zur Darstellung dieser Körper wurde folgendermaßen verfahren.

1. Addition von Nitrosylchlorid.

Die Addition von Nitrosylchlorid kann durch Einleiten dieses Gases geschehen, nach Thiele verfährt man jedoch zweckmäßiger, wenn man Nitrosylchlorid in statu nascendi einwirken läßt; hierzu wurde folgendermaßen verfahren.

Einige Krystalle Dicarbintetracarbonsäureester wurden in gesättigter, alkoholischer Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung concentrierte Natriumnitritlösung zugetropft. Statt des erwarteten grünen Körpers schied sich ein gelbes

---

[1]) Thiele, Berichte **27**. 454 (1894).

Öl ab, welches nicht weiter untersucht wurde, da es offenbar keine dem Nitrosochlorid Thieles entsprechende Verbindung darstellte und zur Aufklärung der oben erwähnten Nebenreaktion daher nicht geeignet war. Dasselbe Produkt entsteht, wenn man unter sonst gleichen Bedingungen die Natriumnitritlösung durch Amylnitrit ersetzt, man erhält auch hier einen gelben, öligen Körper.

2. Addition von Stickstofftrioxyd.

Da unter Umständen die Addition von Stickstofftrioxyd, welche, wie oben erwähnt, zu den sogen. Nitrositen führt, glatter verlaufen kann, wurde auch diese Reaktion versucht; dies geschah in der Weise, daß in die absolut-ätherische Lösung einiger Krystalle des Esters unter Eiskühlung Stickstofftrioxyd bis zur Sättigung eingeleitet wurde. Die grüne Flüssigkeit wurde in Eiswasser gegossen und die entstandene, fast farblose Lösung mit Natronlauge übersättigt; die Flüssigkeit färbt sich hierbei rötlich, was wohl der Bildung geringer Mengen von Nitrolsäuren zuzuschreiben ist; zugleich schied sich ein Öl ab, welches schnell krystallisierte. Die gereinigten Krystalle waren farblos und stickstofffrei und schmolzen bei 56°: d. h. der Ester bildet auch mit Stickstofftrioxyd unter den gegebenen Verhältnissen kein Additionsprodukt.

Dicarbintetracarbonsäureamid.

Wird die Lösung des Esters in gesättigtem, alkoholischem Ammoniak längere Zeit hingestellt, so bildet sich allmählig ein dichter, weißer, an der Gefäßwand festhaftender Niederschlag [1]), welcher wahrscheinlich das gewünschte Amid darstellte.

---

[1]) Hierbei sei auch das verschiedene Verhalten des durch Krystallisation, bezw. Vacuumdestillation (Seite 29) erhaltenen Esters erwähnt. Übergießt man den durch Abkühlung der vom Benzol befreiten Reaktionsmasse und einmaliges Krystallisieren aus Alkohol erhaltenen Ester mit alkoholischem Ammoniak, so erhält das zuerst gebildete Amid eine schmutzig rotviolette Färbung, welche wahrscheinlich von der bei der

Der Körper zersetzt sich beim Erhitzen schon unter 70° unter sehr starkem Aufblähen, entwickelt hierbei viel Ammoniak und verwandelt sich bei höherem Erhitzen, ohne zu schmelzen, in poröse Kohle. An feuchter Luft zerfließt er rasch unter Freiwerden von Ammoniak: er löst sich äußerst leicht in Wasser zu einer nach Ammoniak riechenden Flüssigkeit, ist aber in allen sonstigen, indifferenten Lösungsmitteln vollständig unlöslich.

Der trockene Körper wurde zunächst roh analysiert und hierbei folgende Werte erhalten:

0.2037 g Subst.: 0.2533 g CO_2, 0.0978 g H_2O
0.1625 g Subst.: 37.2 ccm N_2 (24°, 749 mm)
0.1607 g Subst.: 38.2 ccm N_2 (27°, 749 mm)
$C_6H_8N_4O_4$ Ber.: C = 36.0 H = 4.0 N = 28.0
Gef.: C = 33.9 H = 5.38 N = 25.3
— — N = 25.87

Die ungefähre Übereinstimmung dieser Zahlen mit den für das Tetramid berechneten machte es wahrscheinlich, daß in der Tat das erhaltene Produkt zum größten Teil aus diesem Körper bestand. Es war daher zunächst

---

Darstellung des Esters erwähnten, dem Ester hartnäckig anhaftenden, gelben Verunreinigung herrührt; gießt man nach einigen Tagen die Flüssigkeit in ein anderes Gefäß, so wird der Rest des Amids in reiner Form abgeschieden; indessen stört die geringe Menge der Verunreinigung bei der späteren Verarbeitung keineswegs.

Auch der destillierte Ester enthält eine geringe Menge einer Verunreinigung; sättigt man nämlich seine alkoholische Lösung mit Ammoniak, so bildet sich bald ein aus feinen, weißen Nädelchen bestehender Niederschlag, dessen Abscheidung nach etwa zwölfstündigem Stehen beendigt ist. Der abfiltrierte Niederschlag wurde nicht näher untersucht; er ist unlöslich in sämtlichen Lösungsmitteln, färbt sich beim Erhitzen über 100° braunrot und verkohlt bei höherem Erhitzen, ohne zu schmelzen. Der durch Auskochen mit Alkohol gereinigte und bei 100° getrocknete Körper gab bei der Analyse folgende Werte.

0.1594 g Subst.: 0.2223 g CO_2, 0.0722 g H_2O;
0.1251 g Subst.: 23.4 ccm N_2 (13°, 756 mm).
Gef. C = 38.03, H = 5.08, N = 22.0.

Eine annehmbare Formel konnte aus diesen Werten nicht berechnet werden.

nötig, die Darstellung des Tetramids in analysenreinem Zustand zu versuchen. Da der Körper nur in Wasser, hier aber fast unbegrenzt löslich ist, konnte er nur durch Fällung gereinigt werden.

Dies wurde folgendermaßen ausgeführt.

Reinigung des Dicarbintetracarbonamids.

Da die Lösung des Tetramids schon in der Kälte langsam Zersetzung erleidet, wie aus dem auftretenden Ammoniakgeruch hervorgeht, wurde der Körper in 20proc. wässrigem Ammoniak gelöst, in gesättigtes, alkoholisches Ammoniak hineinfiltriert und zur völligen Abscheidung Äther hinzugefügt; das Amid scheidet sich dabei zuerst in Form einer concentrierten wässrigen Lösung ab, die jedoch bald krystallinisch erstarrt. Nach dreimaliger Wiederholung des Verfahrens wurde der Körper im Vacuum über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrocknet und analysiert.

0.1267 g Subst.: 0.1543 g CO_2, 0.0487 g H_2O
0.1743 g Subst.: 0.2096 g CO_2, 0.0624 g H_2O
0.1770 g Subst.: 42.8 ccm N_2 (24°, 745 mm)
0.1852 g Subst.: 44.1 ccm N_2 (25°, 748 mm)

$C_6H_8N_4O_4$	Ber.:	C = 36.0	H = 4.0	N = 28.0
$C_6H_8N_4O_4 . H_2O$	Ber.:	C = 33.0	H = 4.6	N = 25.7
	Gef.:	C = 33.2	H = 4.3	N = 26.56
		C = 32.8	H = 4.0	N = 26.12

Die Analysenwerte dieses sorgfältig gereinigten Körpers weichen immer noch ziemlich stark von den für das Tetramid berechneten ab; besser stimmen sie auf das mit einer Molekel Wasser verbundene Amid. In welcher Form diese Molekel Wasser in dem Amid enthalten ist, konnte nicht bestimmt werden [1]), durch Erhitzen läßt es sich nicht wegtreiben, weil der Körper schon unter 100° unter Aufblähen und Ammoniakentwicklung sich zersetzt; im Vacuum über Schwefelsäure wird es nicht abgegeben. Es

[1]) Vgl. S. 66.

ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Abweichung von den für das wasserfreie Amid berechneten Werten durch ungenügende Reinheit verursacht ist, was bei der Unmöglichkeit, den Körper in krystallisiertem Zustand zu erhalten, wohl der Fall sein kann. Ein einwandfreier Beweis der Konstitution kann durch die Analyse dieses Körpers überhaupt nicht erbracht werden, weil die durch die Löslichkeitsverhältnisse bedingte Reinigungsweise die Entstehung eines einheitlichen Körpers nicht verbürgt. Es wurde daher der Versuch gemacht, die Konstitution auf chemischem Weg zu identificieren und hierzu die Verwandlung des Amids in die Dicarbintetracarbonsäure, bezw. deren Dikaliumsalz gewählt. Die freie Dicarbintetracarbonsäure wurde von Guthzeit[1]) als äußerst zersetzlicher, unkrystallisierbarer Rückstand erhalten; sie bildet jedoch ein beständiges, gut krystallisierendes Dikaliumsalz von der Formel $C_2(COOK)_2(COOH)_2$, welches sich zum Nachweis der Säure gut eignet; man erhält es leicht durch schwaches Erwärmen des Esters mit starker Kalilauge, Ansäuern mit Eisessig und Fällen mit dem sechsfachen Volum Alkohol als weißes, luftbeständiges Krystallpulver (Guthzeit).

Durch die Einwirkung salpetriger Säure muß das Dicarbintetracarbonamid in die Säure übergehen, indem die Amidogruppen durch Hydroxyl ersetzt werden. Durch Isolierung derselben als Dikaliumsalz wurde die Identificierung des erhaltenen Amids auf folgendem Weg versucht.

Einwirkung von salpetriger Säure auf das Amid.

1. Versuch.

2 g Amid wurden in 5 g Wasser gelöst, die filtrierte Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit gesättigter Kaliumnitritlösung bis zum Auftreten freier salpetriger Säure (Jodkaliumstärkepapier) versetzt. Darauf wurde mit Kalilauge übersättigt, wobei die Flüssigkeit sich rot färbte,

[1]) Guthzeit, Ann. Chem. Pharm. **214**. 76.

mit Eisessig angesäuert und durch Zusatz des sechsfachen Volums Alkohol gefällt. Der Niederschlag bestand jedoch größtenteils aus Kaliumchlorid, er veränderte sich beim Glühen fast gar nicht.

2. Versuch.

Um die Bildung alkoholunlöslicher Mineralsalze in der Reaktion auszuschließen, wurde in einem zweiten Versuch folgendermaßen verfahren.

Die filtrierte Lösung von 2 g Amid in 5 g Wasser wurde mit Essigsäure angesäuert und unter Kühlung solange salpetrige Säure eingeleitet, bis ein Tropfen der Flüssigkeit Jodkaliumstärkepapier bläute; die erhaltene Flüssigkeit, welche eine bräunliche Farbe besaß und lebhaft Stickstoff entwickelte, wurde mit gesättigter Kaliumacetatlösung versetzt und mit Alkohol ausgefällt. Das Reaktionsprodukt war ein flockiger, brauner, sehr hygroskopischer Niederschlag, welcher keinesfalls das erwartete saure Kaliumsalz der Dicarbintetracarbonsäure darstellen konnte, denn dieses ist, wie oben erwähnt, ein krystallinischer, weißer, vollständig luftbeständiger Körper. Die Glühprobe mit Natrium ergab auch einen hohen Stickstoffgehalt. Dieses Ergebnis machte es leider wahrscheinlich, daß auch dieser Weg zur Konstitutionsermittlung des Amids nicht brauchbar war; es wurde daher von weiteren dahinzielenden Versuchen abgesehen, da voraussichtlich nur eine zeitraubende Untersuchung erfolgreich war; das tatsächliche Vorliegen des Dicarbintetracarbonamids war mit genügender Sicherheit anzunehmen, da seine Entstehungsweise aus dem Ester durch Behandlung mit Ammoniak, eine, wie schon erwähnt, meist glatt verlaufende Reaktion darstellt. —

Da die Harnsäure durch Behandlung des Dicarbintetracarbonamids mit Brom und Kali erhalten werden sollte, war es zunächst wichtig, die Einwirkung von Brom allein auf das Amid kennen zu lernen; auch die Einwirkung von Brom auf das Ammoniakadditionsprodukt

war von Interesse. Die nächsten Versuche behandelten also die Einwirkung von Brom auf das Additionsprodukt $C_{14}H_{23}NO_8$, und auf das Amid $C_6H_8N_4O_4$, sowohl direkt, als auch auf die Lösungen derselben.

Einwirkung von Brom auf das Ammoniak-additionsprodukt.

1. Brom und Additionsprodukt direkt.

Wenn man Brom zu dem Additionsprodukt in einem Schälchen hinzutropft, so löst es sich beim Umrühren zunächst auf; bald tritt Reaktion ein unter geringer Erwärmung, jedoch ohne Austritt von Bromwasserstoff, während die Masse sich heller färbt. Durch Eintauchen des Schälchens in kaltes Wasser wurde eine stärkere Erhitzung verhindert und der Bromzusatz solange fortgesetzt, bis ein deutlicher Überschuß zu erkennen war; das Reaktionsprodukt bildete eine zähe rotbraune Masse. Der Bromüberschuß wurde zunächst an der Luft, dann im Exsiccator verdunstet, worauf die Masse langsam zu einer orangegelben Krystallmasse erstarrte.

Löslichkeitsverhältnisse

	kalt	heiß
Wasser:	Die Krystalle werden unter Rotationserscheinung verflüssigt, nicht gelöst	Unter Bromentwicklung entsteht ein farbloses Öl
Alkohol, Äther, Benzol	wenig	leicht, durch Abkühlen nicht ausgeschieden
Ligroin:	ungelöst	
Chloroform:	sehr leicht	
Aceton:	sehr leicht	die gelbe Lösung w. entfärbt
Essigester:	sehr leicht	
Eisessig:	leicht	sehr leicht

Nach dieser Tabelle ist der Körper durch Krystallisation nicht zu reinigen; von einigen Lösungsmitteln wird

er zwar in der Hitze weit leichter gelöst als in der Kälte, er scheint jedoch bei der Erhitzung Zersetzung zu erleiden, da er beim Erkalten der Lösung nicht wieder abgeschieden wird. Er wurde daher zur Reinigung aus der kaltbereiteten und filtrierten Lösung in Chloroform durch Ligroinzusatz ausgefüllt. Das abgeschiedene rotbraune Öl erstarrt im Exsiccator bald zu einer orangegelben Krystallmasse. Die Krystalle erweichen im Schmelzröhrchen oberhalb 90°, bei 104° entsteht eine dickflüssige, an der Wandung des Röhrchens haftende Masse, die bei 109° herabfließt, bei gleichzeitig beginnender Zersetzung unter Entwicklung von Gasbläschen. Bei einer andern Darstellung zeigten die erhaltenen Krystalle dieselben Erscheinungen im Schmelzröhrchen, jedoch schon zwischen 60—70°. Nach dem Trocknen im Exsiccator wurde der Körper analysiert.

0.1362 g Subst.: 0.1494 g CO_2, 0.0492 g H_2O
0.2215 g Subst.: 0.2400 g CO_2, 0.0757 g H_2O
0.1741 g Subst.: 4.3 ccm N_2 (16°, 758 mm)
0.2997 g Subst.: 7.5 ccm N_2 (16°, 750 mm)
0.2340 g Subst.: 0.2116 g Ag Br } (Carius)
0.1505 g Subst.: 0.1368 g Ag Br }

Gefunden	C =	29.90	29.54
	H =	4.05	3.83
	N =	2.87	2.88
	Br =	38.52	38.70

Diese Analysenwerte lassen für den Körper zwei Formeln zu, für welche die berechneten Werte folgende sind.

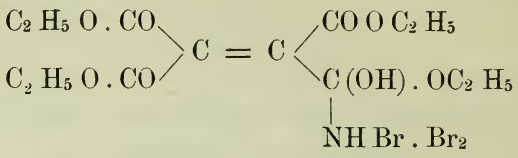
I. $C_{12}H_{17}NBr_2O_7$: C = 32.2 H = 3.6 N = 3.1 Br = 35.8
II. $C_{14}H_{22}NBr_3O_8$: C = 29.4 H = 3.85 N = 2.45 Br = 41.96

Die Konstitution dieser beiden Körper wäre folgende. Im ersten Falle wäre unter Alkoholaustritt das bromwasserstoffsaure Salz des Dicarbintetracarbontriäthylestersäurebromamids von der Konstitution

$$\text{I.}\quad \begin{matrix} C_2H_5O.CO \\ C_2H_5O.CO \end{matrix} \Big> C = C \Big< \begin{matrix} COOC_2H_5 \\ CO.NHBr.HBr. \end{matrix}$$

entstanden, während der Körper $C_{14} H_{22} NBr_3 O_8$ ein Derivat des Ammoniakadditionsproduktes von folgender Form darstellen würde:

II.



Die gefundenen Analysenwerte stimmen auf keinen der beiden Körper, indem für Körper I der Wert für Kohlenstoff, für Körper II der Wert für Brom um 3 % zu niedrig gefunden wurde. Die Unterscheidung dieser beiden Körper geschah durch Behandlung mit schwefliger Säure, welche aus gebromten Amidogruppen leicht das Brom herausnimmt, wodurch man zu den zu Grunde liegenden Amidokörpern gelangt, d. h. im ersten Fall zu dem Dicarbintetracarbontriäthylestersäureamid, im anderen Falle zu dem Ammoniakadditionsprodukt, aus dem der Bromkörper erhalten worden war. Da diese beiden Körper jedoch eine zufällig ziemlich gleiche procentische Zusammensetzung besitzen, konnte zwischen ihnen ebenfalls nicht die Analyse entscheiden, sondern es mußte wiederum die Einwirkung salpetriger Säure zu Hilfe genommen werden, welche im ersten Fall den Triäthylester der Dicarbintetracarbonsäure, im andern Fall den leicht zu erkennenden Dicarbintetracarbonsäureester entstehen läßt; diese Reaktion wurde schon oben zur Konstitutionsermittlung des Ammoniakadditionsproduktes mit Erfolg angewandt.

Streut man den gepulverten Bromkörper auf kaltes Wasser, so verflüssigt er sich bald, wobei die Körnchen in sehr lebhafte Rotation geraten, das Wasser nimmt dabei saure Reaktion an und ein schwacher Bromgeruch tritt auf; der Körper verwandelt sich in ein zähes, orangegelbes Öl. Setzt man nun zur Bindung des Broms wässrige schweflige Säure zu, so geht der größte Teil des Öls unter gleichzeitiger Entfärbung in Lösung. Der ungelöste Teil, der in der trüben Flüssigkeit suspendiert war, wurde

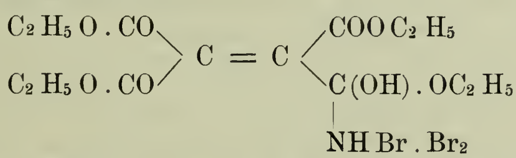
durch Ausschütteln mit Äther entfernt und darauf die wässrige Flüssigkeit mit Sodalösung übersättigt, wobei sich die Hauptmasse des Öls wieder ausschied; dieses wurde ebenfalls in Äther aufgenommen und nach dessen Verdunstung im Exsiccator getrocknet. Das erhaltene Öl erwies sich bromfrei und gab folgende Analysenwerte:

0.1649 g Subst.: 0.3017 g CO_2, 0.0962 g H_2O

0.1363 g Subst.: 5.5 ccm N_2 (11°, 759 mm)

Monamid	$C_{12}H_{17}NO_7$	Ber.:	C = 50.14	H = 6.0	N = 4.9
Additionsprodukt	$C_{14}H_{23}NO_8$	Ber.:	C = 50.41	H = 6.97	N = 4.21
		Gef.:	C = 49.9	H = 6.5	N = 4.8

Da bei den geringen Unterschieden in der berechneten Zusammensetzung die Analyse zwischen den beiden Körpern nicht entscheiden kann, wurde die Einwirkung salpetriger Säure zur Konstitutionsermittlung benützt. Einige Tropfen des Öls wurden in verdünnter Salzsäure gelöst und die erforderliche Menge Natriumnitritlösung hinzugefügt; es schied sich ein grünes Öl ab, welches bald erstarrte; die Krystalle wurden auf Ton abgepreßt und zeigten nach dem Trocknen den Schmelzpunkt 55°. Es ist also ohne Zweifel Dicarbintetracarbonsäureester entstanden; dies ist nur möglich, wenn das durch Schwefeldioxyd entstehende bromfreie Öl das Ammoniakadditionsprodukt des Esters ist; der Bromkörper besitzt demnach folgende Konstitution:



Einen Körper analoger Konstitution hatte auch A. W. Hofmann bei seiner Untersuchung über die Einwirkung von Brom und Kali auf Amide aufgefunden. Versetzt man nämlich eine Mischung von Acetamid und Brom mit concentrierter Natronlauge, bis die Flüssigkeit eine hellgelbe Färbung annimmt, so erfolgt eine Abscheidung

gelber Krystalle, welche folgende Zusammensetzung besitzen: $CH_3 . CO . NNaBr . Br_2 + H_2O$, d. h. sie bestehen aus dem mit einer Molekel Wasser verbundenen Dibromid des Natriumbromacetamids. Dieser Körper reagiert mit Wasser in gleicher Weise, wie der von mir dargestellte Bromkörper, wodurch die oben aufgestellte Formel eine weitere Stütze erhält:

1. Von kaltem Wasser wird der Hofmannsche Körper zuerst gelöst; bald erstarrt die Lösung zu einem Krystallbrei von Dibromacetamid, indem Bromnatrium und Wasser sich abspalten [1]:

$$CH_3 . CO . NaBr . Br_2 + H_2O = CH_3 CO . NBr_2 + NaBr + H_2O$$

Der von mir erhaltene Körper wird in Berührung mit kaltem Wasser in ein zähes, gelbes Öl verwandelt, zugleich nimmt das Wasser saure Reaktion an; man muß also folgende, der von Hofmann beobachteten analoge Reaktion annehmen.

$$— NHBr . Br_2 \rightarrow — NBr_2 + HBr$$

Das entstehende gelbe Öl wäre also das Dibromid des Ammoniakadditionsproduktes.

2. Beim Kochen mit Wasser entsteht aus dem Bromkörper unter Bromentwicklung ein farbloses Öl: auch diese Erscheinung kann man mit ähnlichen, von Hofmann beobachteten Reaktionen gebromter Säureamide vergleichen. Kocht man nämlich z. B. Acetdibromamid mit Wasser, so entsteht unter Bildung unterbromiger Säure zuerst Acetmonobromamid, schließlich Acetamid.

$$CH_3 . CO . NBr_2 + H_2O = CH_3 . CO . NHBr + HOBr.$$

Der aus dem Ammoniakadditionsprodukt des Dicarbintetracarbonsäureesters erhaltene Bromkörper liefert mit Wasser zunächst das Dibromid unter Austritt von Bromwasserstoff.

$$— NHBr . Br_2 \rightarrow — NBr_2 + HBr$$

Kocht man nun die Flüssigkeit, so wird das Dibrom-

---

[1]) Hofmann, Berichte **15**. 414.

amid zersetzt, es bildet sich wie bei Acetdibromamid unter Freiwerden unterbromiger Säure das Monobromamid.

$$-NBr_2 + H_2O = -NHBr + HOBr$$

Die freie unterbromige Säure setzt sich jedoch mit dem bereits in Lösung befindlichen Bromwasserstoff um unter Freiwerden von Brom:

$$HOBr + HBr = Br_2 + H_2O.$$

Das entstandene Monobromamid wird beim weiteren Kochen mit Wasser auch das zweite Bromatom abgeben, sodaß das Ammoniakadditionsprodukt zurückgebildet wird.

Diese Reaktionen stimmen hiernach mit den beobachteten Erscheinungen gut überein, sodaß von einer näheren Untersuchung der bei der Zersetzung mit Wasser entstehenden Körper abgesehen werden konnte, welche von dem eigentlichen Ziel der Arbeit zu weit abgeführt hätte.

2. Einwirkung von Brom auf die salzsaure Lösung des Additionsproduktes.

Dieser Versuch wurde in der Art ausgeführt, daß in einem Scheidetrichter in die verdünnte, salzsaure Lösung des Additionsprodukts solange tropfenweise unter starkem Umschütteln Brom hinzugefügt wurde, bis das sofort ausgeschiedene Öl sich nicht merklich weiter vermehrte. Das Öl wurde darauf in Äther aufgenommen, die wässrige Schicht entfernt und die ätherische Schicht zuerst mit sehr verdünnter Bisulfitlösung, darauf mit sehr verdünnter Natronlauge durchgeschüttelt, wobei ein Teil des Öls sich aus der ätherischen Schicht wieder ausschied. Die ätherische Schicht wurde abgegossen und das ausgefallene Öl in Chloroform aufgenommen. Beim Verdunsten der Lösungsmittel blieb sowohl aus der ätherischen, wie aus der Chloroformschicht anscheinend dasselbe orangegelbe, bald langsam erstarrende Öl zurück; die Hauptmenge war in der Chloroformlösung enthalten.

Äußeres Ansehen, sowie das Verhalten gegen Wasser und andere Lösungsmittel ließen über die Identität des hier erhaltenen Körpers mit dem durch Einwirkung von

Brom auf das trockene Ammoniakadditionsprodukt erhaltene Produkt keinen Zweifel bestehen; es wurde daher nur eine Brombestimmung gemacht, welche diese Annahme bestätigte.

0.2908 g Subst.: 0.2479 g AgBr (Carius)
$C_{14}H_{22}NBr_3O_8$ Ber.: 41.96 % Br.
Gef.: 36.3 % Br.

Die Differenz des gefundenen Bromgehaltes von dem berechneten ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Behandlung des Reaktionsproduktes mit Bisulfit und Alkalilauge trotz der angewandten Verdünnungen die teilweise Bildung bromfreier Produkte veranlaßte.

Einwirkung von Brom auf das Tetramid.

Während die Einwirkung von Brom auf die außerordentlich fest gebundene Amidogruppe des Ammoniakadditionsproduktes zu einem ziemlich einfachen Derivat desselben führt, dessen Identificierung keine Schwierigkeiten bereitete, verläuft die Einwirkung von Brom auf das Amid infolge von dessem hohen Gehalte an Amidogruppen und der hierdurch bedingten größeren Reaktionsfähigkeit viel energischer; die Einwirkung von Brom auf das trockene Amid führte daher zu keinem faßbaren Produkte, dagegen entstand bei der Anwendung wässriger Amidlösung je nach der Menge des Broms zuerst ein bromfreier, weiterhin ein außerordentlich bromreicher Körper, beide jedoch in so geringer Ausbeute, daß eingehende Versuche, die Konstitution dieser Körper aufzuklären, nicht ausgeführt werden konnten.

Einwirkung von Brom auf das trockene Amid.

Wenn man Brom auf das Amid tropft, so findet eine heftige Reaktion statt, die Masse erhitzt sich stark und verkohlt, während gleichzeitig Bromwasserstoff entweicht.

Zur Mäßigung der Reaktion wurde der Versuch in der Weise angeordnet, daß das gepulverte Amid in kleinen Anteilen in ungefähr die zehnfache Menge abgekühltes Brom eingetragen wurde; das Gemisch wurde zur Vollendung der Reaktion noch drei Stunden kalt hingestellt. Darauf wurde das Brom möglichst vollständig abgegossen, das zähe, blasige Reaktionsprodukt in eine Schale gebracht und der Bromüberschuß zuerst an der Luft, darauf im Vacuumexsiccator neben Natronkalk entfernt. Es wurden hierbei aus 2 g Amid 5 g Reaktionsprodukt erhalten; dieses bildet ein schweres, gelbes, ziegelmehlartiges Pulver, welches sehr hygroskopisch ist; die Löslichkeitsverhältnisse sind in folgender Tabelle angegeben.

	kalt	heiß
Wasser	sehr leicht	Unter Bromentwicklung und Entfärbung zersetzt, außerdem sind Gasbläschen zu bemerken.
Äther, Ligroin Chloroform, Benzol Schwefelkohlenstoff	ungelöst	ungelöst
Alkohol	teilweise gelöst	leicht löslich; Äther und Ligroin fällen weiße Krystalle.
Aceton Essigester	kalt und heiß teilweise gelöst.	kalt und heiß teilweise gelöst.
Essigsäure	schwer	leicht

Zunächst interessierte der Körper, der aus der Lösung des Produktes in heißem Alkohol durch Äther in krystallinischer Form ausgefällt wurde.

Es wurden zu dessen Darstellung 5 g des Reaktionsproduktes durch Kochen mit Alkohol in Lösung gebracht; es treten hierbei stechende, aldeydähnlich riechende Dämpfe auf, welche darauf schließen lassen, daß die Erhitzung mit Alkohol mit einer chemischen Umsetzung verbunden ist. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und durch Äther ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Lösen in Alkohol und nochmaliges Ausfällen mit Äther gereinigt;

die Menge des gereinigten Produktes betrug 1.1 g, es erwies sich als stark brom- und stickstoffhaltig und verkohlte beim Erhitzen auf dem Spatel ohne zu schmelzen unter Entwicklung ammoniakalisch riechender Dämpfe. Nach dem Trocknen wurde der Körper analysiert.

0.1429 g Subst.: 0.0159 g CO_2, 0.0499 g H_2O
0.1678 g Subst.: 0.0187 g CO_2, 0.0600 g H_2O
0.2542 g Subst.: 31.5 ccm N_2 (14°, 762 mm)
0 1414 g Subst.: 17.7 ccm N_2 (14°, 759 mm)
0.1335 g Subst.: 0.2420 g AgBr.
0.1480 g Subst.: 0.2650 g AgBr.

Gefundene Werte:

C	=	3.04	3.04
H	=	3.91	4.01
N	=	14.63	14.73
Br	=	77.10	76.20

Der niedere Kohlenstoffgehalt schließt das Vorhandensein einer organischen Verbindung aus; dagegen stimmen die gefundenen Werte ziemlich gut für Bromammonium:

NH_4Br Ber.:	N	=	14.3
	H	=	4.1
	Br	=	81.6

In der Tat ließ sich leicht nachweisen, daß ein durch wenige Prozente organischer Substanz verunreinigtes Bromammonium vorlag.

Beim Eindunsten des alkohol-ätherischen Filtrats vom ausgefällten Bromammonium hinterblieb eine zu weiterer Untersuchung wenig einladende, braune amorphe Kruste. Wie die oben erwähnte Zersetzung beim Erhitzen der Substanz mit Alkohol schließen läßt, bildet sich das Bromammonium nicht direkt bei der Einwirkung von Brom auf das Amid, sondern erst beim Erhitzen des entstandenen Produkts mit Alkohol; da es jedoch wenig aussichtsreich war, aus dem ursprünglichen Produkt reine Verbindungen zu isolieren, wurde die weitere Verfolgung dieser Reaktion aufgegeben.

Einwirkung von Brom auf die wässrige Lösung des Amids.

I.

Wenn man eine 20 proz. frischbereitete Lösung des Amids in reinem Wasser mit Brom unter Umschütteln versetzt, so wird von diesem unter schwacher Erwärmung allmählig eine dem gelösten Amid ungefähr gleiche Gewichtsmenge Brom unter Entfärbung aufgenommen. Läßt man eine derartig bereitete Lösung, die also nicht mehr, als eine dem gelösten Amid gleiche Menge Brom enthält, bei gewöhnlicher Temperatur einige Tage stehen, so scheidet sich ein hellfarbiger, krystallinischer Körper aus, der sich aus Wasser umkrystallisieren läßt und merkwürdigerweise frei von Brom ist. Die Menge dieses Körpers beträgt 8—9 % des angewandten Amids. Der Rest des Amids scheint weitergehende Zersetzung zu erleiden, denn beim Eindampfen der Mutterlauge krystallisiert reichlich Bromammonium aus.

Derselbe Körper wird in gleicher Ausbeute in bequemerer Weise erhalten, wenn man eine 20 proz. Lösung des Amids mit einer dem gelösten Amid gleichen Menge Brom versetzt, die Lösung langsam zum Sieden erhitzt und nach 5—10 Minuten langem, schwachen Kochen abkühlt; es scheidet sich darauf aus der gelbgefärbten Flüssigkeit ein voluminöser Krystallbrei ab. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit etwas Wasser nach und krystallisiert aus kochendem Wasser um. Beim Erkalten scheidet sich der Körper aus in Form schöner, dünner Nadeln, welche auch nach dem Kochen mit Tierkohle eine gelbe Farbe besitzen; unter dem Mikroskop haben sie meist, besonders vor dem Umkrystallisieren, eine stark verästelte Struktur.

Bei höherer Temperatur zersetzt sich der Körper ohne zu schmelzen unter Bildung eines gelben Sublimats, Ammoniakentwicklung und Hinterlassung eines verkohlten Rückstandes.

Der Körper löst sich fast nicht in kaltem, leichter in heißem Wasser, leicht in heißem Eisessig, ist aber in allen sonstigen organischen Lösungsmitteln unlöslich; sehr leicht wird er ferner von verdünnter Natronlauge schon in der Kälte gelöst. Die lufttrocknen Krystalle nahmen beim Trocknen bei 105° an Gewicht nicht ab, enthielten also kein Krystallwasser. Die Analyse ergab folgende, zwischen zwei Darstellungen nicht ganz übereinstimmende Werte:

I. 0.0924 g Subst.: 0.1378 g CO_2, 0.0177 g H_2O
0.0987 g Subst.: 0.1468 g CO_2, 0.0225 g H_2O

II. 0.1209 g Subst.: 0.1700 g CO_2, 0.0302 g H_2O
0.0924 g Subst.: 20 9 ccm N_2 (18°, 766 mm)
0.1719 g Subst.: 38.5 ccm N_2 (18°, 769 mm)

$C_5H_3N_3O_3$	Ber.:	C = 39.2	H = 1.9	N = 27.4
$C_5H_5N_3O_3$	Ber.:	C = 38.7	H = 3.2	N = 27.1
Gef.:	I.	C = 40.66	H = 2.15	—
		C = 40.56	H = 2.55	—
	II.	C = 38.3	H = 2.8	N = 26.6
		—	—	N = 26.2

Die Analysen haben für keine der beiden Formeln $C_5H_3O_3N_3$ und $C_5H_5O_3N_3$ gut stimmende Werte ergeben. Im Hinblick darauf aber, daß die gefundenen Wasserstoffzahlen beträchtlich hinter den für $C_5H_5O_3N_3$ berechneten zurückstehen, wird man sich für die wasserstoffärmere Formel $C_5H_3N_3O_3$ entscheiden müssen.

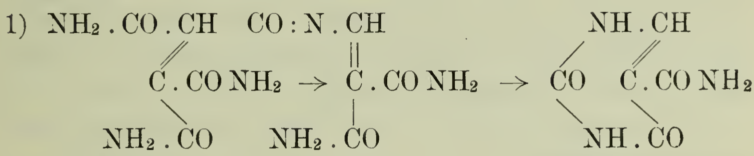
Wenn man nun zur Beantwortung der Frage nach der Entstehung einer Verbindung $C_5H_3N_3O_3$ aus dem Tetramid $C_6H_8N_4O_4$ denselben Gedankengang verfolgt, der den Überlegungen über die Synthese von Harnsäure aus Dicarbintetracarbonamid zu Grunde gelegt wurde, dann gelangt man zu folgender Vorstellung über den Reaktionsverlauf.

Das Dicarbintetracarbonamid wird zunächst durch Verseifung einer Amidgruppe und Abspaltung von Kohlendioxyd in Dicarbintricarbonamid verwandelt:

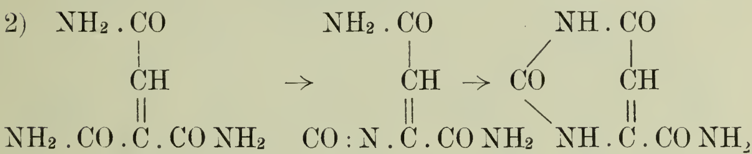


$C_6H_8N_4O_4$ $C_5H_7O_3N_3$

An diesem kann sich die Hofmann'sche Reaktion unter Bildung des Harnstoffkomplexes in zweierlei Richtung vollziehen.

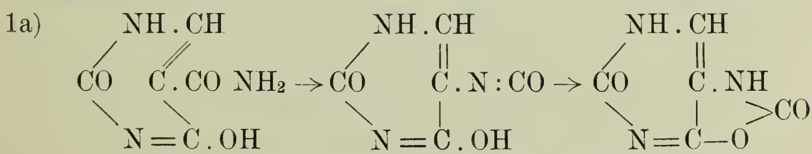


$C_5H_7O_3N_3$ intermediär $C_5H_5O_3N_3$

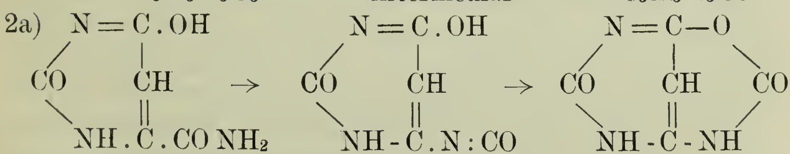


$C_5H_7O_3N_3$ intermediär $C_5H_5O_3N_3$

Die nach 1) und 2) entstehenden Produkte sind in Bezug auf die Carbonamidgruppe stellungsisomer. An dieser wird sich die Hofmann'sche Reaktion ein zweites Mal vollziehen können und vorausgesetzt, daß die Verbindungen in der tautomeren Laktimform reagieren, zu cyklichen Urethanen führen.

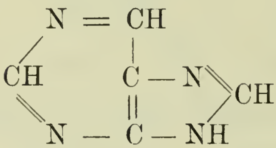


$C_5H_5N_3O_3$ intermediär $C_5H_3N_3O_3$

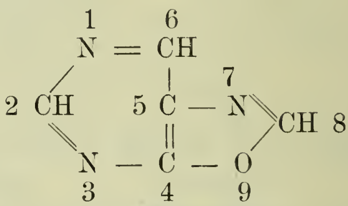


$C_5H_5N_3O_3$ intermediär $C_5H_3N_3O_3$

Die nach 1a) und 2a) gebildeten Körper sind nach analogen Typen gebaut und unterscheiden sich lediglich durch Stellungsisomerie in der Aneinandergliederung der beiden Ringe. Im ersten Fall liegt die Kombination eines Fünf- und Sechsringes, im zweiten die zweier Sechsringe vor. Die erste Kombination erinnert außerdem an die Gruppierung in den Purinkörpern, zu der sie in der nämlichen Beziehung steht wie Urethan zu Harnstoff und welche daher zweckmäßig als Purethin-Gruppierung bezeichnet wird. Das häufige Vorkommen und die große Beständigkeit der Purinsubstanzen lassen darauf schließen, daß die Bildung der in ihnen enthaltenen Fünf-Sechsring-Kombination besonders begünstigt ist. Ein gleiches darf durch Analogieschluß auch für die Purethingruppierung gefolgert werden.

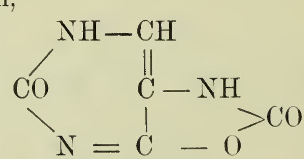


Purin



Purethin

Wenn man im Zusammenhange damit die Bildungsweise der aus Dicarbintetracarbonamid erhaltenen Verbindung $C_5H_3N_3O_3$ berücksichtigt, so wird man sich zwischen den beiden in Frage stehenden Formeln für die unter 1a) zu entscheiden haben,



wonach der Körper zu bezeichnen wäre als 2,8 Dioxy-9-Purethin. Diese Annahme hat, wie aus der weiteren Untersuchung hervorgehen wird, eine wichtige Stütze erhalten durch die Auffindung eines in analoger Weise entstandenen, gleichfalls zur Purethingruppe gehörenden Produktes, welches in seinem physikalischen und chemischen

Verhalten in solchem Maße an die Harnsäure erinnert, daß ich anfänglich der Meinung war, es mit dieser zu tun zu haben.

II.

Versetzt man eine 20 proz. wässerige Lösung des Amids mit einem Überschuß von Brom, z. B. auf 1 g Amid 2 g, bezw. 3 g Brom, so krystallisiert nach längerer Zeit ein von dem vorigen völlig verschiedener Körper. Gewöhnlich nach zwei Tagen findet man am Boden des Gefäßes durchsichtige Krystalle büschelförmig ausgeschieden, die sich bei längerem Stehen noch ein wenig vermehren; das Gefäß darf hierbei nur lose verschlossen werden, da fortwährend eine schwache Gasentwicklung stattfindet.

Die rohen Krystalle aus verschiedenen Portionen zeigten einen nicht übereinstimmenden Schmelzpunkt, er lag bei 130°, 134° und 120°. Zugleich mit dem Schmelzen trat Zersetzung ein, die sich durch Aufsteigen von Gasbläschen kundgab. Die Löslichkeitsverhältnisse des sehr feingepulverten Körpers sind folgende:

	kalt	kochend
Wasser	unlöslich	sehr leicht
Ligroin	—	—
Cloroform	leicht	leicht, durch Ligroin fällbar
Alkohol	leicht	} durch Ligroin nicht
Aether, Aceton	sehr leicht	} gefällt.

Beim Erhitzen mit Wasser schmelzen die Krystalle kurz unter dessen Siedepunkt; beim Kochen löst sich das entstandene Öl rasch auf, wobei der Dampf einen bromoformähnlichen Geruch annimmt. Beim Abkühlen scheidet sich der Körper in rein weißen glänzenden Blättchen aus, die sich rasch absetzen. Der umkrystallisierte Körper schmilzt scharf bei 120° und löst sich in kochendem Wasser, ohne vorher zu schmelzen. Durch das Kochen wird also eine verunreinigende Substanz zerstört, welche das Schmelzen des Rohprodukts unter kochendem Wasser bewirkt. Um die Verunreinigung vollständig zu entfernen, wurde der

Körper mit Wasser eine halbe Stunde lang gekocht, bis der entweichende Dampf absolut geruchlos war, der Schmelzpunkt wurde aber weder hierdurch, noch durch wiederholtes Umkrystallisieren verändert.

Der umkrystallisierte Körper zeigte merkwürdigerweise dieselben Löslichkeitsverhältnisse, wie das Rohprodukt, trotzdem durch das Kochen mit Wasser eine tiefgreifende Zersetzung unter Bromoformaustritt eingetreten zu sein schien; die Form der aus der Chloroformlösung durch Ligroin gefällten Krystallblättchen war bei beiden Körpern die gleiche. Auch die Analysenwerte weichen kaum von einander ab; es wurde nämlich gefunden:

I. für den rohen Körper von Fp. 134°:

0.1711 g Subst.: 0.0517 g CO_2, 0.0093 g H_2O
0.1388 g Subst.: 0.0436 g CO_2, 0.0084 g H_2O
0.1919 g Subst.: 7.8 ccm N_2 (15°, 753 mm)
0.1956 g Subst.: 8.2 ccm N_2 (15°, 761 mm)

Gefunden: C = 8.24; 8.57 H = 0.61; 0.68 N = 4.7; 4 85

II. für den gereinigten Körper von Fp. 120°

0.1000 g Subst.: 0.0301 g CO_2, 0.0066 g H_2O
0.1403 g Subst.: 0.0396 g CO_2, 0.0108 g H_2O
0.1230 g Subst.: 0.0339 g CO_2, 0.0069 g H_2O
0.1203 g Subst.: 5.5 ccm N_2 (22°, 760 mm)
0.1184 g Subst.: 5.2 ccm N_2 (12°, 766 mm)
0.1480 g Subst.: 0.2834 g Ag. Br.
0.1293 g Subst.: 0.2434 g Ag. Br.

Gefundene Werte: C = 8.21; 7.70; 7.69
H = 0.74; 0.86; 0.64
N = 5.18; 5.26
Br = 81.5; 80.1.

Nach diesem Ergebnis dürfte für diese Substanz die Formel $C_5H_3N_3O_3Br_8$ anzunehmen sein, für welche die berechneten Werte sind:

C = 7.56 N = 5.29
H = 0.38 Br = 80.70

Hiernach würde sich dieser Körper von dem vorigen durch das Mehr an 8 Bromatomen unterscheiden. Seine

Konstitution musste unaufgeklärt bleiben, da er in sehr geringer Ausbeute entsteht; ein Körper von der angenommenen Konstitution ist nicht bekannt. Jedenfalls wäre eine Untersuchung dieses Produktes sehr interessant; es konnte nicht aufgeklärt werden, wodurch die Entwicklung des am Geruch an Bromoform erinnernden Körpers beim Kochen mit Wasser veranlaßt ist; auf die merkwürdige Tatsache, daß diese scheinbare Zersetzung auf die Zusammensetzung und Eigenschaften des Körpers ohne Einfluß ist, wurde schon hingewiesen; nicht minder auffallend ist, daß durch die Reinigung des Körpers sein Schmelzpunkt erniedrigt wird, z. B. von 134° auf 120°, während ja im allgemeinen verunreinigte Körper tiefer schmelzen wie reine Substanzen.

Von den Eigenschaften des Körpers sei noch bemerkt, daß er in kalten verdünnten Säuren und Alkalilaugen unlöslich ist, von concentrierter Schwefelsäure wird er langsam ohne Reaktion gelöst. Seine heiße wässrige Lösung reagiert neutral; versezt man sie heiß mit einem Tropfen Natronlauge, so bildet sich ein flüchtiges, terpenartig riechendes Öl; beim Kochen dieser Lösung entweicht Ammoniak. —

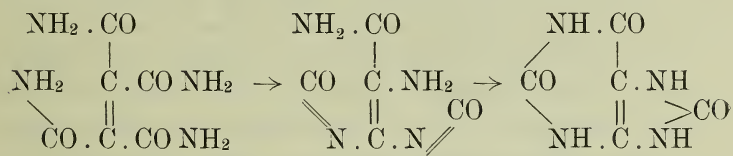
Dampft man die von den Krystallen abgegossene Flüssigkeit, welche meist noch etwas Brom enthält, stark ein, so erhält man beim Übersättigen mit Ammoniak und Abkühlen einen aus gelben Krystallnädelchen bestehenden voluminösen Niederschlag. Dieser wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und bestand dann aus gelben Nadeln, aus welchen Alkalilauge schon bei gelindem Erwärmen Ammoniak freimacht; sie bestehen also aus einem Ammoniaksalz.

Zur Darstellung der Säure wurde das Salz noch einmal in Wasser gelöst, mit Tierkohle entfärbt und nach dem Konzentrieren mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Beim Erkalten schied sich die Säure in Form dicker Prismen ab, deren Gestalt auf Oxalsäure hinwies. In der Tat entstand in der Lösung eines Krystalls durch Chlorcalcium ein Niederschlag, der in Salzsäure löslich war und aus

dieser Lösung durch Natriumacetat gefällt wurde. Zur weiteren Identificierung wurde die früher beschriebene Oxalsäureprobe von Bunsen (Seite 24) ausgeführt, welche die Vermutung bestätigte; die durch Ammoniak aus der eingedampften Mutterlauge abgeschiedenen Krystalle waren also Ammoniumoxalat.

Behandlung des Amids mit Brom und Kali.

Nach den im vorhergehenden beschriebenen Vorversuchen, welche längere Zeit in Anspruch nahmen, wurde das eigentliche Thema dieser Arbeit, die Durchführung der Hofmannschen Reaktion mit dem Tetramid unter Zuhilfenahme von Brom und Kali in Angriff genommen. In der Einleitung ist schon klargelegt, daß bei glatt verlaufender Reaktion durch doppelte Ringschließung und Elimination einer Carbonylgruppe Harnsäure entstehen müßte:



Zur Herbeiführung dieser Reaktion sind erforderlich auf 1 Molekel Amid $C_6H_8N_4O_4$ = 200 Teile
4 Molekeln Brom = 480 Teile,
zur Überführung dreier Säureamidgruppen in Isocyansäurereste 6 Molekeln Kali, ferner zur Verseifung einer dieser Reste zur Amidogruppe weitere 2 Molekeln Kali und zur Erzeugung alkalischer Reaktion, welche leztere Hydrolyse ermöglicht, ein geringer Überschuß, im Ganzen 9 Molekeln Kali = 504 Teile.

Es wurden also unter Berücksichtigung der in den angewandten Reagentien enthaltenen Verunreinigungen auf 2 g Amid: 5 g Brom und 10 g einer 50 proz. Kalilauge angewandt. Bei der oftmaligen Ausführung des Versuchs unter teilweise veränderten Bedingungen ergab sich, daß es nicht vorteilhaft ist, mehr als 2 g Amid zu einem Versuch anzuwenden, indem bei Anwendung größerer Mengen die Ausbeute meist sehr herabsinkt. Die Ausführung des Versuchs geschah folgendermaßen: 2 g Amid wurden in 8 g Wasser gelöst und die meist etwas trübe Lösung, welche nicht filtriert zu werden braucht, in einem Erlenmeyerkölbchen von 100 ccm Inhalt unter Eiskühlung mit der abgewogenen Menge Brom versetzt; dies kann ziemlich

schnell geschehen, da keine starke Erwärmung stattfindet. Wie schon in den vorhergehenden Versuchen beschrieben ist, wird das Brom nicht vollständig aufgenommen, sondern ein großer Teil löst sich unverändert in der Flüssigkeit auf. Man läßt die Lösung hierauf zweckmäßig noch etwa zehn Minuten in Eiswasser stehen, und versetzt sie darauf unter guter Kühlung und heftigem Umschütteln tropfenweise mit der Kalilauge. Hierbei tritt eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein, die umso schwächer ist, je besser man durch Umschütteln die lokale Erhitzung vermeidet; die berechnete Menge der Kalilauge reicht gerade aus, um die Farbe der rotbraunen Flüssigkeit in hellgelb umschlagen zu lassen. Nach vollendetem Zusatz der Kalilauge trübt sich die Flüssigkeit, indem eine schwache Auscheidung eines gelben Niederschlags beginnt. Diese Ausscheidung vollendet man durch zweitägiges Stehenlassen, worauf die Flüssigkeit eine rotbraune Farbe angenommen hat. Man trennt dann den Niederschlag von der Flüssigkeit durch Absaugen und wäscht ihn mit wenig Wasser nach; seine Menge beträgt 20—30% des angewandten Amids. Das vereinigte Filtrat aller verarbeiteten Portionen kann man in einem verschlossenen Gefäß aufbewahren; nach mehrwöchentlichem Stehen erhält man hieraus noch eine kleine Menge des Niederschlags. Eine Vermehrung desselben ist weder durch Ansäuern mit Salzsäure, noch durch Übersättigen mit Kalilauge zu erreichen.

Das Verhalten des Niederschlags beim Glühen ergiebt, daß er das Kaliumsalz einer organischen Säure darstellt. Eine auf dem Wasserbad mit konz. Salpetersäure abgerauchte Probe wurde durch Ammoniak rot gefärbt; diese Färbung ging durch Alkalizusatz in Blauviolett über. Da also ohne Zweifel Murexid gebildet wurde, schien der erhaltene Niederschlag in der Tat harnsaures Kalium zu sein. Zu seiner Reinigung und zur Darstellung der Säure wurde daher folgende, bei Harnsäure übliche Methode angewandt.

Das Kaliumsalz geht beim Kochen mit Wasser größtenteils in Lösung; der ungelöst bleibende Anteil, welcher

eine flockige Beschaffenheit hat, giebt die Murexidreaktion nicht und wurde deshalb durch Filtration der Lösung entfernt; das Filtrat wurde noch heiß mit einigen ccm 10 proz. Natronlauge versetzt, worauf noch in der Hitze alsbald eine Trübung eintritt und ein helles Krystallpulver sich abzuscheiden beginnt; um dessen Abscheidung zu vervollständigen, leitet man bis zum Erkalten der Lösung einen schwachen Kohlensäurestrom ein. Hierbei scheidet sich ein Natriumsalz in Form schwach bräunlich gefärbter Krystallnädelchen ab, die vollständig rein aussehen und nach dem Abfiltrieren und Nachwaschen getrocknet wurden. Auch dieses Natriumsalz giebt die Murexidreaktion wie das Kaliumsalz. Erwärmt man dieses Natriumsalz mit 25 proz. Salzsäure auf etwa 50°, so verwandelt es sich in ein weißes Pulver; dieses wurde durch nochmaliges Lösen in verdünnter Natronlauge, Ausfällen mit Kohlensäure und Erwärmen des ausgefällten Körpers mit Salzsäure gereinigt.

Dieser gereinigte Körper, ein fast weißes Pulver, welches in einer Menge von 3% des angewandten Amids erhalten wurde, besteht jedoch nicht aus Harnsäure. Vor allem war auffallend, daß das Produkt noch stark natriumhaltig war und daß dieser Natriumgehalt sich auch durch wiederholtes Erwärmen mit Salzsäure nicht entfernen läßt. Auch bei Ausführung der Murexidreaktion zeigte sich ein charakteristischer Unterschied gegenüber der Harnsäure. Erhitzt man Harnsäure mit einigen Tropfen Salpetersäure auf einem Uhrglas auf dem Wasserbad, so löst sie sich unter heftigem Aufbrausen und hinterläßt beim Abrauchen einen zunächst farblosen Rückstand, welcher bei längerem Erhitzen zunächst gelblich, dann orangerot wird; versetzt man den Rückstand jetzt mit verdünntem Ammoniak, so löst er sich mit purpurroter Farbe, welche bei Zusatz von Alkalilauge in blauviolett übergeht.

Der oben erhaltene Körper unterscheidet sich nun bei der Behandlung mit Salpetersäure darin sehr wesentlich

von der Harnsäure, daß er ohne jedes Aufbrausen in Lösung geht; im übrigen ist der Verlauf der Murexidreaktion derselbe. Es sei übrigens bemerkt, daß die Murexidbildung am intensivsten ist, wenn man den rötlichen Rückstand nicht mit wässrigem Ammoniak, sondern unter fortgesetztem Erhitzen auf dem Wasserbad mit Ammoniakdämpfen behandelt, die man aus der geneigten Ammoniakflasche auf das Uhrglas ausströmen lässt. Diese Erscheinung rührt wahrscheinlich daher, daß der Abdampfrückstand Alloxantin enthält; dieses wird nicht von wässrigem Ammoniak, wohl aber durch Erwärmen mit gasförmigem Ammoniak unter Murexidbildung rot gefärbt.

Am deutlichsten unterscheidet sich der Körper von Harnsäure durch das Ausbleiben der Schiff'schen Reaktion, welche bekanntlich darin besteht, daß eine Lösung von Harnsäure in überschüssigem Natriumcarbonat auf mit Silbernitrat getränktem Filtrierpapier sofort einen schwarzen Fleck erzeugt, indem durch Reduktion metallisches Silber entsteht. Das von mir erhaltene Natriumsalz giebt diese Reaktion nicht, erzeugt vielmehr, wie später gezeigt wird, mit Silbernitrat ein beständiges Silbersalz.

Erhitzt man das Natriumsalz mit Salzsäure zum Kochen, so entsteht eine klare Lösung; auch dieser Umstand schließt das Vorliegen von Harnsäure aus, denn diese löst sich nur sehr schwer in kochender Salzsäure. Beim Erkalten der Salzsäurelösung fällt nicht die erwartete Säure, sondern merkwürdigerweise unverändertes Natriumsalz in Form schwachgefärbter Krystallblättchen aus.

Zur Gewinnung der freien Säure muss man daher die Zersetzung eines Schwermetallsalzes durch Schwefelwasserstoff benutzen; als hiefür geeignet erwiesen sich das Blei- und Silbersalz, welche als schwerlösliche Niederschläge erhalten werden, wenn man die Lösung des Natriumsalzes in warmem Wasser mit Bleiacetat, bezw. Silbernitratlösung versetzt.

Das Silbersalz eignet sich besonders gut zur Analyse, da es sehr schön krystallisiert und deswegen leicht in

reiner Form zu erhalten ist. Man erhält es, wenn man eine heiße Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitratlösung versetzt, wenn nötig kochend heiß filtriert und langsam erkalten läßt. Das Silbersalz krystallisiert hierbei in Form sehr schöner, weißer Nädelchen aus; durch ein einmaliges Umkrystallisieren aus Wasser erhält man es völlig rein. In ganz reinem Zustand ist es vollständig lichtbeständig; bei Gegenwart geringer Mengen von Halogensilber zersetzt es sich am Licht ziemlich rasch. Der lufttrockene Körper nimmt beim Erhitzen auf 105° nicht an Gewicht ab; er krystallisiert also, wie die meisten Silbersalze, ohne Krystallwasser. Die Analyse ergab folgende Werte:

0.1048 g Subst.: 0.0880 g CO_2, 0 0113 g H_2O, 0.0404 g Ag
0.1333 g Subst.: 0.1070 g CO_2, 0.0163 g H_2O, 0.0519 g Ag
0.0901 g Subst.: 0.0714 g CO_2, 0.0137 g H_2O, 0.0350 g Ag
0.1075 g Subst.: 14,6 ccm N_2, (17°, 769 mm)

$C_5H_2AgN_3O_4$ Ber.:	C = 21.74;	H = 0.7;	Ag = 39.1;	N = 15.2
Gef.:	C = 22.9	H = 1.2	Ag = 38,55	N = 15.9
	C = 21.9	H = 1.37	Ag = 38.94	—
	C = 21.6	H = 1.7	Ag = 38.85	—

Die freie Säure ist aus dem Silbersalz oder dem Bleisalz leicht zu erhalten, indem man diese in Wasser aufschwemmt und bei etwa 40° mit Schwefelwasserstoff sättigt. Man erhält dann nach dem Filtrieren eine stark sauer reagierende Flüssigkeit, aus der bei genügendem Eindampfen die Säure in farblosen Krystallen erhalten werden kann, welche in Exsiccator oder beim Erhitzen auf 105° zu einem weißen Pulver zerfallen, indem zwei Molekeln Krystallwasser abgegeben werden.

Gewicht der lufttrockenen Säure: 0.6232 g
Nach dem Erhitzen auf 105°: 0.5032 g
Für $C_5H_3N_3O_4 + 2H_2O$ Ber.: 17.56% H_2O
Gef.: 19.25% H_2O

Nach der Analyse des Silbersalzes besitzt die Säure die Zusammensetzung $C_5H_3N_3O_4$; auf diese Formel stimmen die Werte, welche bei der Analyse der freien Säure tatsächlich erhalten wurden.

0.1475 g Subst.; 0.1917 g CO_2, 0.0310 g H_2O
0.1333 g Subst.: 28.4 ccm N_2 (20°, 758 mm)
$C_5H_3N_3O_4$ Ber.: C = 35,5 H = 1.8 N = 24.85
Gef.: C = 35.45 H = 2.35 N = 24.3

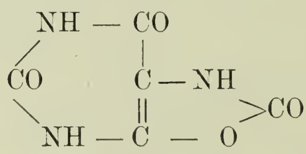
Auch der Natriumgehalt des Natriumsalzes stimmt mit der Zusammensetzung $C_5H_2NaN_3O_4$ überein: das lufttrockene Salz enthält 1 Molekül Krystallwasser, welches beim Erhitzen auf 110° entweicht.

0.1233 g Subst.: 0.0425 g $Na_2\ SO_4$
$C_5H_2NaN_3O_4 + H_2O$ Ber.: Na = 11.0
Gef.: Na = 11.17

0 1201 g Subst. (110° trocken): 0.0434 g Na_2SO_4
$C_5H_2NaN_3O_4$ Ber.: Na = 12.04
Gef.: Na = 11.70

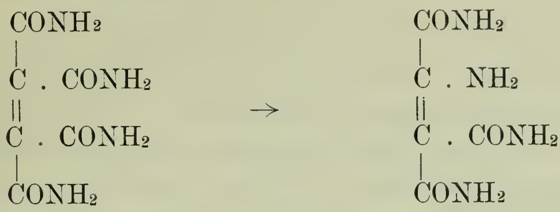
Bei der Übereinstimmung dieser Analysen dürfte also kein Zweifel bestehen, daß die Säure die Zusammensetzung $C_5H_3N_3O_4$ besitzt.

Da die Harnsäure die Zusammensetzung $C_5H_4N_4O_3$ besitzt, unterscheidet sich die neue Säure von dieser durch einen Mehrgehalt an einem Sauerstoffatom und einem Mindergehalt an je einem Atom N und H. Es ist also die Annahme naheliegend, daß die neue Säure sich von Harnsäure dadurch unterscheidet, daß sie anstelle einer Imidgruppe ein Sauerstoffatom enthält, wodurch bei willkürlicher Auswahl eines möglichen Falles eine Laktonsäure folgender Form entsteht:



Da die Harnsäure vier Imidgruppen enthält, sind vier derartige Säuren möglich, indem je eine dieser Gruppen durch Sauerstoff ersetzt sein kann. Von diesen Säuren, welche also ebenfalls Derivate des Purethins (S. 56) darstellen würden, ist noch keine dargestellt worden. Wenn man sich nun erinnert, daß die Voraussetzung zur Bildung der

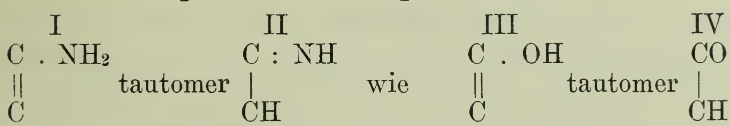
Harnsäure aus Dicarbintetracarbonamid die Oxydation einer — $CONH_2$ Gruppe zur Amidogruppe war:



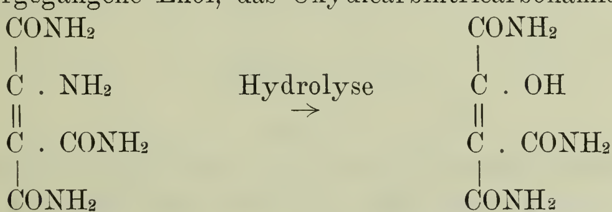
Dicarbintetracarbonamid → Amidodicarbintricarbonamid, so scheint bei der ausgeführten Reaktion diese Annahme tatsächlich zugetroffen zu sein.

Solche Amine mit der Gruppierung —C . NH_2 sind
||
—C—

tautomere Körper, wie die entsprechenden Alkohole:

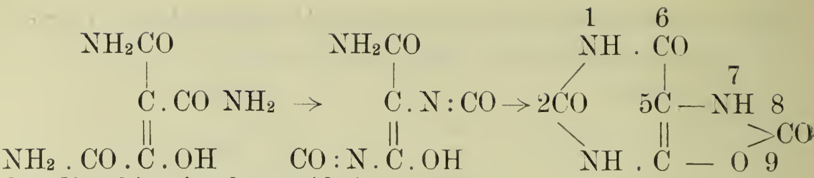


und werden bekanntlich durch Hydrolyse, indem sie hierbei wahrscheinlich in der Ketonimidform (II) reagieren, schon durch ganz verdünnte Alkalien und Säuren in die entsprechenden Ketone (IV) bezw. Enole (III) verwandelt. Das auf diese Weise aus dem Amidodicarbintricarbonamid hervorgegangene Enol, das Oxydicarbintricarbonamid



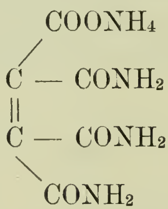
Amidodicarbintricarbonamid Oxydicarbintricarbonamid

wird bei weiterem Verlaufe der Hofman n'schen Reaktion durch sein Hydroxyl mit einer der beiden entstehenden Isocyanatgruppen unter Bildung des Urethanringes, durch seinen Ammoniakrest mit der anderen Isocyanatgruppe unter Bildung des Harnstoffringes reagieren,



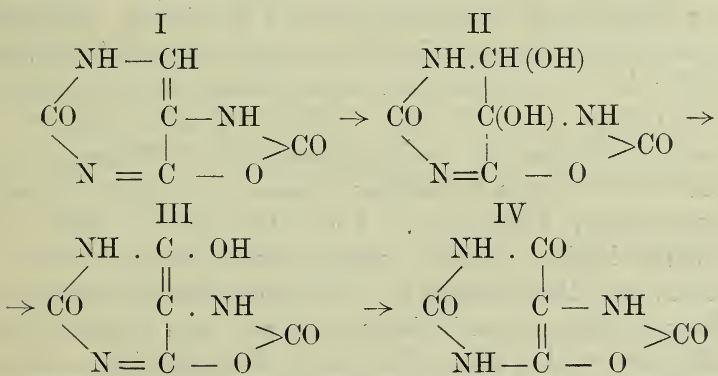
Oxydicarbintricarbonamid : intermediär

wodurch eine der vier erwähnten, der Harnsäure entsprechenden Laktonsäuren $C_5H_3N_3O_4$, und zwar das 2.6.8 Trioxy-9-Purethin entsteht. — Für die Erklärung dieser Abweichung von dem gewünschten Reaktionsverlauf fand sich nun eine sehr einfache Aufklärung, welche eine sehr große Wahrscheinlichkeit für sich hat. Das angewandte Ausgangsprodukt war nämlich wahrscheinlich kein Dicarbintetracarbonamid. Schon bei der Besprechung dieses Körpers wurde erwähnt, daß er nicht in wasserfreiem Zustand erhalten werden konnte, vielmehr stimmten die Analysen auf einen Körper von der Formel $C_6H_8N_4O_4 + H_2O$. Daß diese Molekel Wasser als Krystallwasser gebunden ist, ist sehr unwahrscheinlich. Wahrscheinlich befindet es sich in der Form in der Molekel, daß eine Carbonamidgruppe durch Hydrolyse in ein mit Ammoniak abgesättigtes Carboxyl übergegangen ist. Das Amid besitzt also die Konstitution



Bei dieser Annahme erklärt sich sowohl das physikalische, wie auch das chemische Verhalten des Körpers in sehr einfacher Weise. Von den Eigenschaften des Amids war die sehr leichte Löslichkeit im Wasser auffallend, denn mehrwertige Säureamide (z. B. Acetylentetracarbonamid, Succinamid, Oxamid) sind meist in Wasser schwer lösliche Körper; bei einem Ammoniumsalz ist die leichte Löslichkeit nicht überraschend. Bei der Behandlung des Amids

mit Brom, sowohl ohne wie mit Kali, war auffallend, daß die hierbei erhaltenen Körper nur fünf C-Atome in der Molekel enthielten, während das Amid deren sechs enthält; es mußte also einer der vier gleichwertigen Carbonamidgruppen eine besonders leichte Oxydierbarkeit zugeschrieben werden. Dies geschieht nun zwanglos durch die Annahme, daß eine der Carbonamidgruppen durch Wasseraufnahme in die Carboxylgruppe — $COONH_4$ übergegangen ist. Der Übergang des Dicarbintetracarbonamids in das Dicarbintricarbonamid, welcher bei der Einwirkung von Brom angenommen werden muß (s. S. 54) durch Abspaltung der Carboxylgruppe und Ersatz derselben durch Wasserstoff ist noch leichter erklärlich, als die Abspaltung der beständigeren — $CO\,NH_2$ Gruppe nach vorhergegangener Verseifung. Aus dem Dicarbintricarbonamid entsteht nun das Dioxypurethin auf die früher angegebene Weise. Das Trioxypuretin, welches bei der Einwirkung von Brom und Kali erhalten wurde, entsteht nun sehr wahrscheinlich aus intermediär gebildetem Dioxypurethin (I) durch eine normal verlaufende Oxydation der Äthylengruppe (II) mit darauffolgender Wasserabspaltung (III) und Umstellung eines Wasserstoffs (IV)



Die experimentelle Prüfung dieser Annahme wäre sehr interessant und von großer Wichtigkeit. Sie ist nur deshalb nicht vorgenommen worden, weil die Konstitution des Amids als eines Ammoniumsalzes und die sich hieraus er-

gebenden Folgerungen für den Reaktionsverlauf erst erkannt wurden, als die experimentellen Arbeiten längst abgeschlossen waren.

Hat nun so das abweichende Verhalten einer Seitenkette des Amids bei der Behandlung mit Brom eine befriedigende Erklärung erhalten, so bleibt immer noch auffallend, daß gerade diese eine Carbonamidgruppe in die $— CO ONH_4$ Gruppe übergegangen ist, besonders wenn man berücksichtigt, daß auch eine der vier Carbaethoxylgruppen des Dicarbintetracarbonsäureesters durch die Fähigkeit der Ammoniakaddition von den andern derartigen Gruppen sich hervorhob. Wodurch diese besondere Reaktionsfähigkeit einer Seitenkette bedingt ist, kann vorläufig nicht erklärt werden.

Von den Eigenschaften der neuen Säure wurde schon erwähnt, daß sie die Murexidreaktion giebt, allerdings in einer von der Harnsäure etwas abweichenden Form. Das Verhalten des Körpers beim Erhitzen ist von dem der Harnsäure wenig verschieden: bei höherem Erhitzen bräunt er sich zunächst und verkohlt später, ohne zu schmelzen unter Bildung eines weißen Sublimats (Cyanursäure?) und schwach brenzlich riechender Dämpfe.

Von der Harnsäure unterscheidet sich die neue Säure vor allem durch ihre Löslichkeit in Wasser. Während bekanntlich Harnsäure in Wasser außerordentlich schwerlöslich ist — sie bedarf zu ihrer Lösung bei 20° 14000—15000 Teile und bei 100° 1800—1900 Teile Wasser —, löst sich dagegen die neue Säure schon in 35 Teilen kaltem und etwa 5 Teilen kochendem Wasser zu einer stark sauer reagierenden Flüssigkeit. Auch ihre Salze sind viel leichter löslich, als die entsprechenden Salze der Harnsäure; wie diese scheint sie zwei durch Metall vertretbare Wasserstoffatome zu besitzen, wie aus dem Umstand geschlossen werden kann, daß sie in überschüssiger Alkalilauge leicht löslich ist und aus dieser Lösung durch Kohlensäure in Form eines sauren Salzes gefällt wird. Die in dieser Form erhaltenen Salze des Kaliums und Natriums sind in heißem Wasser leicht, in kaltem ziemlich schwer-

löslich und krystallisieren beim Erkalten der heißen Lösung langsam in warzigen Krystallen.

Silbernitrat fällt in der Lösung der Säure und ihres Natriumsalzes einen voluminösen, weißen Niederschlag, der beim Kochen in Lösung geht und beim Erkalten wieder in schönen, farblosen Nadeln krystallisiert. Eine Reduktion tritt also, im Gegensatz zum Verhalten der Harnsäure, nicht ein.

Platinchlorid giebt in der Lösung der Säure keinen Niederschlag und wird auch bei längerem Kochen der Lösung nicht reduziert.

Goldchloridlösung wird dagegen von einer Lösung der Säure beim Kochen unter Abscheidung von metallischem Gold alsbald reduziert.

Bleiacetatlösung giebt in der Lösung der Säure nur einen äußerst schwachen Niederschlag, der beim Erwärmen in Lösung geht; in der Lösung des Natriumsalzes entsteht dagegen ein voluminöser, weißer Niederschag, der beim Kochem mit viel Wasser in Lösung geht.

Kupfersulfat fällt in der Lösung der Säure und ihres Natriumsalzes sofort einen blaßgrünen Niederschlag, der beim Erhitzen gelöst wird; versetzt man die Flüssigkeit kalt mit einem Tropfen Kalilauge, so entsteht eine klare, blaugraue Lösung; beim Erhitzen dieser Lösung entsteht ein Niederschlag, der zuerst grün ist, beim Kochen aber rasch schwarz wird.

Eisenchlorid erzeugt in der Lösung der Säure und ihres Natriumsalzes keine Fällung, sondern nur eine rötlichbraune Färbung.

Ferrosulfat giebt in der Lösung des Natriumsalzes keinen Niederschlag; in der Lösung der Säure entsteht jedoch bald ein weißer, krystallinischer Niederschlag; seinem Aussehen nach scheint dieser jedoch kein Ferrosalz, sondern eine durch Reduktion entstandene Verbindung zu sein.

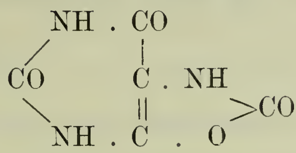
Interessant ist das Verhalten der Substanz gegen Natriumnitrit. Versetzt man eine Lösung der Säure oder

ihres Natriumsalzes mit Natriumnitritlösung, so entsteht noch in ziemlich verdünnten Lösungen alsbald ein weißer krystallinischer Niederschlag, der sich beim Erhitzen löst und beim Erkalten dieser Lösung in schönen Krystallen wieder ausgeschieden wird, welche unter dem Mikroskop die Form verästelter Nadeldoppelbüschel besitzen; auf Zusatz von Säuren werden die Krystalle nicht gelöst. Da eine solche Reaktion bei ähnlichen Körpern nicht bekannt ist und z. B. auch bei Anwendung von Harnsäure nicht erhalten wird, dürfte die Entstehung dieser Krystalle für diese Substanz charakteristisch sein.

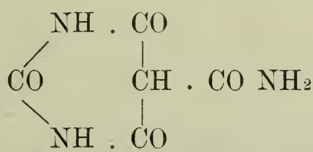
In Anbetracht der geringen Ausbeute und der hierdurch sehr beschränkten Menge an Substanz waren weitergehende Versuche, die Konstitution des Körpers durch Oxydation und andere Umsetzungen festzustellen, ausgeschlossen. Es wurde daher der Versuch gemacht, die angenommene Konstitution durch synthetische Darstellung einer solchen Verbindung auf einem anderen Weg zu beweisen.

Wie schon erwähnt, sind für den Körper $C_5H_3N_3O_4$ vier Konstitutionsformeln möglich, wenn man annimmt, daß er zu Harnsäure in der Beziehung steht, daß eine der vier Imidgruppen durch Sauerstoff ersetzt ist. Von den vier in Betracht kommenden Körpern suchte ich den wiederholt erwähnten, das 2, 6, 8-Trioxy-9-Purethin, auf folgendem Weg synthetisch darzustellen. Die zu diesem Zweck ausgeführten Versuche bilden den letzten Teil vorliegender Arbeit.

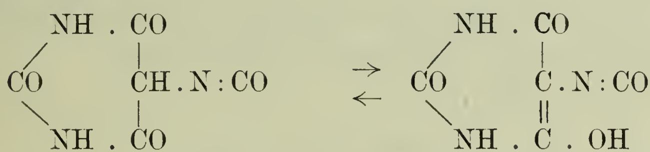
Versuche zur Synthese des 2, 6, 8-Trioxy-9-Purethins.



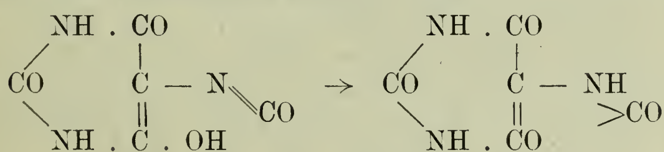
Die Reaktionen, durch welche ich zu diesem Körper zu gelangen hoffte, sind folgende. Das Barbiturcarbonsäureamid



muss bei der Einwirkung von Brom und Kali zunächst in einen Isocyansäureester übergehn, wodurch ein Produkt entsteht, für welches folgende tautomeren Formen anzunehmen sind.

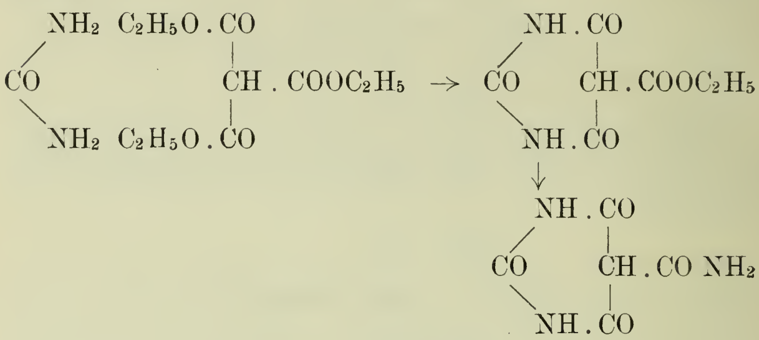


Der Isocyansäurerest könnte nun mit der Hydroxylgruppe in der bekannten Weise unter Bildung eines Urethanderivates reagieren, welches mit der oben angenommenen Form der neuen Säure identisch wäre.

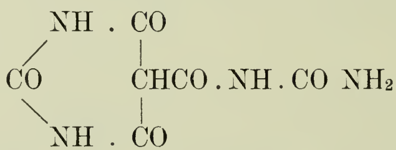


Da es mir zunächst unbekannt war, daß das Barbiturcarbonsäureamid schon dargestellt worden ist, weil es sich unter einem Trivialnamen versteckt in der

Litteratur sich befindet, versuchte ich zunächst dessen Darstellung durch Kondensation von Methantricarbonsäureester mit Harnstoff und Verwandlung des entstandenen Barbiturcarbonsäureesters in das Amid durch Behandlung mit Ammoniak.



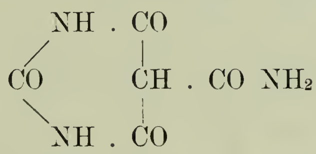
Diese Darstellung mißlang jedoch, weil Harnstoff nicht in der gewünschten Weise mit dem Ester reagiert, vielmehr tritt auch die dritte Carbaethoxylgruppe des Methantricarbonsäureesters mit einer weiteren Molekel Harnstoff in Reaktion, wodurch ein Uramid entsteht, welches für die geplante Reaktion nicht brauchbar ist; dieses Uramid besitzt nach seiner Entstehung die Konstitution



Wie sich später herausstellte, ist jedoch der gewünschte Körper schon von Baeyer durch Erhitzen der Barbitursäure mit Harnstoff dargestellt und von ihm Malobiursäure genannt worden. Dieser Körper, der nach den Angaben Baeyers dargestellt wurde, wurde mit Brom und Kali behandelt; es gelang jedoch nicht, das gewünschte 2, 6, 8-Trioxy-9-Purethin auf diese Weise zu erhalten, weil ein Teil der Malobiursäure in der Reaktion zurückgebildet wird, der andere Teil aber weitergehende Zersetzung erleidet. Die Ursache dieses Mißerfolgs kann

darin zu suchen sein, daß bei der Entstehung des 2, 6, 8-Trioxy-9-Purethins aus Dicarbintetracarbonamid die Reihenfolge der Zwischenphasen — Bildung des Harnstoff- und des Urethanringes — von wesentlicher Bedeutung ist, in dem Sinne, daß zuerst der Urethanring entstanden sein muß, bevor sich der Harnstoffring angliedern kann.

Darstellung des Barbiturcarbonamids.



Die oben beschriebene Reaktion, durch welche zuerst die Gewinnung dieses Körpers versucht wurde, besteht in der Kondensation des Methantricarbonsäureesters mit Harnstoff und Behandlung des zunächst entstehenden Produktes mit Ammoniak. Es lag hierbei allerdings die Möglichkeit vor, daß der Harnstoff nicht nur mit zwei Carbaethoxylgruppen reagieren würde, sondern daß auch die übrig bleibende dritte Carbaethoxylgrupe des Methantricarbonsäureesters in Reaktion trete, wodurch ein Uramid gebildet würde, oder schließlich, daß zwei Carbaethoxylgruppen zweier Molekeln des Esters durch eine Molekel Harnstoff unter Alkoholaustritt verbunden würden; es war jedoch nicht ausgeschlossen, daß unter geeigneten Bedingungen die Reaktion tatsächlich in dem gewünschten Sinn verlaufen würde. Die Kondensation mit Harnstoff selbst war voraussichtlich nicht mit Schwierigkeiten verknüpft, besonders da in einem anologen Fall die Reaktion außerordentlich leicht verläuft. Vermischt man nämlich heiße alkoholische Lösungen von Harnstoff und Natriummalonsäureester, so entsteht in glatter Reaktion das Natriumsalz des Malonylharnstoffs, der Barbitursäure[1]); es sollte also bei Anwendung von Methantricarbonsäureester und Harnstoff Barbiturcarbonsäureester in glatter Reaktion zu

[1]) Michael, Journal f. prakt. Chemie **35**. 456.

erhalten sein. Für diese Reaktion war es also zunächst erforderlich, eine größere Menge Methantricarbonsäureester darzustellen, ev. die bestehenden Vorschriften zu dessen Darstellung auszuarbeiten.

Methantricarbonsäureester.

$CH(CO\ OC_2H_5)_3$

Die Darstellung dieses Esters ist von Conrad und Guthzeit[1]) durch Einwirkung von Chlorameisensäureester auf Natriummalonsäureester ausgeführt worden.

$$C_2H_5O.COCl + Na.CH(COOC_2H_5)_2 = NaCl + CH(COOC_2H_5)_3$$

Lässt man diese Reaktion in alkoholischen Lösungen verlaufen, so erhält man eine sehr geringe Ausbeute; Conrad und Guthzeit ließen daher den in Benzol gelösten Chlorameisenester auf trockenen, in Benzol suspendierten Natriummalonsäureester einwirken und erhielten darauf eine befriedigende Ausbeute; der hierbei nötige Natriummalonsäureester wurde durch Ausfällen aus der alkoholischen Lösung mit Aether dargestellt. Nach meinen Versuchen erhält man jedoch auf diese Weise eine so geringe Menge des Natriumsalzes, daß die Darstellung einer größeren Menge mit großen Opfern an Zeit und Material verbunden wäre; ich versuchte daher, den Natriummalonsäureester nach der Methode darzustellen, die ich bei der Darstellung des Oxalmalonsäureesters nach Bouveault kennen gelernt hatte; diese Abänderung führte vor allem dazu, daß die Ausbeute an Methantricarbonsäureester eine fast theoretische Höhe erreichte. Man verfährt also nach folgenden Angaben:

96 g reiner Malonsäureester werden in 400 ccm absolutem Aether gelöst und mit 14 g fein zerschnittenem Natrium über Nacht hingestellt; aus der erhaltenen gelatinierten Masse wird der Aether durch Erhitzen im kochenden Wasserbad möglichst vollständig abgetrieben und der zurückbleibende Natriummalonsäureester nach Zusatz von

---

[1]) Conrad und Guthzeit, Ann. Chem. Pharm. **214**. 32.

300 ccm Benzol und 67 g Chlorameisensäureester am Rückflußkühler während drei Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird mit Wasser versetzt und solange verdünnte Salzsäure zugegeben, bis die wässrige Schicht stark sauer reagiert. Hierauf wird im Scheidetrichter getrennt, die Benzolschicht mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und wenn nötig filtriert. Zur Entfernung des Benzols destilliert man nun ab, bis ein in die Flüssigkeit eintauchendes Thermometer 125° anzeigt; der Rückstand wird im Vacuum fraktioniert, wobei man unter 9 mm Druck bei 85° etwa 30 g unveränderten Malonsäureester zurückgewinnt, worauf noch ca. 15 g einer schwer zu trennenden Mittelfraktion bei 135° ungefähr 90 g reiner Methantricarbonsäureester übergehen; diese Menge entspricht nach Abzug des 30 g regenerierten Malonsäureesters einer Ausbeute von 93%. Nach kurzem Stehen in der Kälte erstarrt das Destillat größtenteils zu großen Prismen von Methantricarbonsäureester, welche nach dem Abpressen auf Ton den Schmelzpunkt 28° der reinen Substanz zeigen; geringe Beimengungen bewirken, daß ein Teil des Destillats bei gewöhnlicher Temperatur flüssig bleibt; dieser kann jedoch ohne Nachteil wie der krystallisierte Ester verwendet werden.

Kondensation des Methantricarbonsäureesters mit Harnstoff.

Von den verschiedenen Möglichkeiten, welche zur Ausführung solcher Kondensationen vorhanden sind[1]), wurde zuerst als die einfachste das Erhitzen der Komponenten mit einander versucht. Diese Methode wurde von W.

[1]) W. Traube, Berichte **26**. 2552. Michael, Journ. f. prakt. Chemie **35**. 456. Grimaux, Bulletin soc. chim. **31**. 146. Behrend und Roosen, Ann. Chem. Pharm. **229**. 5; Lehmann, ibid. **251**. 238. Müller, Journ. für prakt. Chemie **56**. 494.

Traube benützt zur Darstellung von Oxalyl-, bezw. Malonylguanidin; man erhält diese Körper sehr leicht, wenn man 2 Molekeln freies Guanidin in 1 Molekel Oxalsäureester, bezw. Malonsäureester in der Weise einträgt, daß man nach jedem Zusatz bis zum Verjagen des freiwerdenden Alkohols auf dem Wasserbad erhitzt; man erhält hierbei die Guanidinsalze der betr. Verbindungen, welche man durch Essigsäure zerlegt.

Wenn man 2 g Methantricarbonsäureester (1 Molekel) mit 1 g Harnstoff (2 Molekeln) auf dem Wasserbad erhitzt, so tritt keine Reaktion ein, wie dies bei der geringeren Reaktionsfähigkeit des Harnstoffs im Vergleich zu Guanidin zu erwarten ist. Der feste Anteil gab nach dem Absaugen und Abpressen auf Ton alle Reaktionen des Harnstoffs; er schmolz bei 132° zu einer klaren Flüssigkeit, deren wässrige Lösung die Biuretreaktion (s. u.) gab und auf Zusatz von Salpetersäure Krystallblättchen von Harnstoffnitrat ausschied.

Der Eintritt der Reaktion läßt sich jedoch durch eine geringe Temperatursteigerung erreichen. Erhitzt man die Mischung von 2 g Methantricarbonsäureester und 1 g feingepulvertem Harnstoff auf 125° (Temperatur des Ölbads), so schmilzt der Harnstoff nach einiger Zeit, obwohl sein Schmelzpunkt (132°) nicht erreicht wird, zu einer milchigen Flüssigkeit, welche sich unter dem Ester ansammelt. Um die beiden Körper inniger mit einander in Berührung zu bringen, wurde der Inhalt des Gefäßes durch einen schmalen, mit der Wasserturbine verbundenen Spiralrührer durchgemischt; als Reaktionsgefäß erwies sich ein kurzes Stück dickwandiges Einschmelzrohr als vorzüglich geeignet. Bei längerem Erhitzen auf die angegebene Temperatur unter fortgesetztem Umrühren wird der geschmolzene Harnstoff immer dickflüssiger, gleichzeitig vermehrt er sein Volum unter Verminderung der Esterschicht; der austretende Alkohol läßt sich durch die im Rohr bei Annäherung einer Flamme eintretende Verpuffung erkennen. Nach 4—6 stündigem Erhitzen ist schließlich der Inhalt

des Rohrs in eine fast trockene, gelblichweise Masse verwandelt, welche beim Erkalten ganz fest wird.

Zur Entfernung etwa noch anhaftenden Esters wurde das zerkleinerte Reaktionsprodukt mit Aether ausgezogen; der Rückstand wurde mit kaltem Wasser angerührt, um etwa gebildete Zersetzungsprodukte des Harnstoffs zu entfernen; im Filtrat ließ sich jedoch weder Biuret, noch Cyanursäure nachweisen.

[Biuretreaktion: Versetzt man die auf Biuret zu prüfende wässrige Flüssigkeit mit wenig Kupfersulfat und einigen Tropfen Kalilauge, so entsteht bei Anwesenheit von Biuret eine rosarote Lösung. Für Cyanursäure ist eine charakteristische Reaktion, daß bei Zusatz von Ammoniak und sehr wenig Kupfersulfat in der Wärme ein amethystfarbiger Niederschlag entsteht.]

Der in kaltem Wasser unlösliche Teil des Reaktionsprodukts besaß folgende Eigenschaften:

Der Körper löst sich nicht in kaltem, ziemlich schwer in heißem Wasser; aus dieser Lösung fällt beim Erkalten nur langsam eine sehr geringe Menge aus; auf Zusatz von Säure fällt jedoch sofort ein weißer, flockiger Niederschlag, der zuerst amorph ist, bald aber in mikroskopische Krystallbüschel übergeht. Dieses Verhalten machte es wahrscheinlich, daß das Rohprodukt ein Ammoniak- oder Harnstoffsalz eines säureartigen Restes darstellt. Dem entspricht, daß es von kochender Natronlauge unter Ammoniakentwicklung leicht gelöst und aus dieser Lösung durch Säuren gefällt wird; der hierdurch ausgefällte Körper ist auch in heißem Wasser schwer löslich und fällt deshalb beim Ansäuren der alkalischen Lösung schon in der Hitze aus: er löst sich leicht auch in der Kälte in verdünnter Natronlauge, ferner in erwärmtem Ammoniak. Das Rohprodukt, wie auch die daraus hergestellte Säure geben mit verschiedenen Metallsalzen Fällungen, von denen sich das Bleisalz aus Wasser umkrystallisieren läßt; der Bleiniederschlag zeigt ein charakteristisches Verhalten, indem bei Zusatz von verdünnter Salpetersäure eine zunächst

klare Flüssigkeit entsteht, welche sich nach einiger Zeit unter Abscheidung eines Niederschlags trübt.

Zur weiteren Untersuchung des Reaktionsprodukts wurde eine größere Menge dieses Körpers auf dem oben näher beschriebenen Weg hergestellt; man steigert die Temperatur jedoch zweckmäßig auf etwa 135°, wodurch die Dauer des Versuchs wesentlich abgekürzt wird. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aether gewaschen, in Wasser aufgeschlämmt und durch Erhitzen mit Kalilauge auf etwa 50—60° in Lösung gebracht. Die meist etwas trübe Flüssigkeit wurde filtriert und mit Salzsäure übersättigt; hierbei schied sich der Körper als voluminöser, schwer filtrierbarer Niederschlag aus; läßt man dagegen die Flüssigkeit einige Zeit in der Wärme stehen, so wird der Niederschlag körnig-krystallinisch und läßt sich leicht abfiltrieren; nach dem Auswaschen wurde er im Vacuum über Schwefelsäure zum konstanten Gewicht getrocknet und analysiert.

0.1312 g Subst.: 0.1520 g CO_2, 0.0425 g H_2O
0.1225 g Subst.: 0.1389 g CO_2, 0.0368 g H_2O
0.1882 g Subst.: 39.1 ccm N_2 (21°, 758 mm)
0.0852 g Subst.: 17.9 ccm N_2 (21°, 754 mm)

Gefunden	C =	31.6	30.9
	H =	3.63	3.37
	N =	23.6	23.7

Für den erwarteten Barbiturcarbonsäureester $C_7H_8N_2O_5$ berechnen sich C = 42.0; H = 4.0; N = 14.0; die Abweichung von den gefundenen Werten schließt also diesen Körper aus. Nun war es ja von Anfang an sehr wahrscheinlich, daß auch die dritte Carbaethoxylgruppe des Methantricarbonsäureesters dem Harnstoff gegenüber nicht indifferent bleiben, sondern unter Kondensation mit einer Molekel Harnstoff einen Körper von der Konstitution eines Barbiturcarbonsäureuramids

$$(C_4H_3N_2O_3) — CO . NH . CONH_2$$

bilden werde. Die für diesen Körper berechneten Werte sind

$C_6H_6N_4O_5$ Ber.: C = 33.64 H = 2.80 N = 26.7

Auch diese Zahlen stimmen nicht genügend mit den gefundenen Werten überein. Der Körper wurde hierauf zunächst gereinigt, indem er in kalter verdünnter Kalilauge gelöst, durch Filtration von einem geringen schwerlöslichen Anteil befreit und hierauf mit Salzsäure ausgefällt wurde; diese Operation wurde noch viermal wiederholt und der Körper nach dem Trocknen über Schwefelsäure nochmals analysiert.

0.2044 g Subst.: 0.2448 g CO_2, 0.0639 g H_2O
0.1897 g Subst.: 0.2259 g CO_2, 0.0585 g H_2O
0.1897 g Subst.: 38.8 ccm N_2 (20°, 748 mm)
Gef. C = 32.66 H = 3.50 N = 23,03
32.48 3.45

Nach im Ganzen neunmaliger Wiederholung der Fällung zeigten die Werte wiederum eine grössere Abweichung von den berechneten:

0.1670 g Subst.: 0.1964 g CO_2, 0.0602 g H_2O
0.1269 g Subst.: 0.1471 g CO_2, 0.0398 g H_2O
Gef. C = 32.07; 31.6
H = 4.04; 3.51

Bei der mangelhaften Übereinstimmung, welche die Kohlenstoffwerte untereinander zeigten, lag die Vermutung nahe, dass die Differenz der gefundenen Werte untereinander und gegenüber dem berechneten Wert durch einen Wassergehalt der Substanz verursacht war, der im Vacuum über Schwefelsäure nicht, oder nur sehr langsam entfernt wurde. Die erhaltenen Werte liegen alle zwischen den Werten, die für das mit einer Molekel Wasser krystallisierte und für das trockene Barbiturcarbonsäureamid verlangt sind.

$C_6H_6N_4O_5 + H_2O$ Ber.: C = 31.02 H = 3.45 N = 24.14
$C_6H_6N_4O_5$ Ber.: C = 33.64 H = 2.80 N = 26.17

In der Tat nahm der im Vacuum getrocknete Körper beim Erhitzen auf 110° noch erheblich an Gewicht ab und wies hiernach folgende Analysenwerte auf:

0.1931 g Subst.: 0.2405 g CO_2, 0.0608 g H_2O
0.1243 g Subst.: 0.1504 g CO_2, 0.0435 g H_2O
0.0818 g Subst.: 17.3 cm N_2, (21°, 755 mm)

$C_6H_6N_4O_5$	Ber.:	C = 33.64	H = 2.80;	N = 26.17
	Gef.:	C = 33.9	H = 3.78;	N = 29.9
		C = 33.2	H = 3.92	—

Der bei 110° getrocknete Körper hat also die Zusammensetzung des obengenannten Uramids; auffallend war, dass der Stickstoffgehalt durch das Trocknen nicht erhöht wurde und von dem berechneten Wert erheblich abwich; für diese Erscheinung konnte keine Erklärung gefunden werden; es stellte sich jedoch heraus, dass von namhaften Forschern bei ähnlichen Körpern schon früher dieselbe Beobachtung gemacht wurde, worüber weiter unten näheres berichtet wird.

Das Uramid war erhalten worden durch Erhitzen einer Molekel Methantricarbonsäureester mit zwei Molekeln Harnstoff; das zunächst entstandene Produkt stellt das Harnstoffsalz des Uramids dar; löst man das Rohprodukt in heißem Wasser und fällt das Uramid durch Salzsäure aus, so kann man in dem Trockenrückstand des Filtrats den Harnstoff leicht durch die Biuretreaktion nachweisen; man erhitzt ihn hierzu bis zum Entweichen von Ammoniak (auf etwa 150°), löst den Rückstand in Wasser und versetzt ihn mit einem Tropfen verdünnter Kupfersulfatlösung und überschüssiger Kalilauge; es entsteht hierbei eine rosenrote Lösung.

Es wurde hierauf noch ein Versuch gemacht, den Barbiturcarbonsäureester mittelst dieser Reaktion darzustellen. Um die dritte Carbaethoxylgruppe des Methantricarbonsäureesters vor der Einwirkung des Harnstoffs zu schützen, wurde ein Überschuß an Ester angewandt; auf 4 g (zwei Molekel) Ester wurde 1 g (eine Molekel) Harnstoff zugesetzt und die Mischung wie früher unter Turbinieren auf 128° erhitzt, bis der Harnstoff, der sich bald in eine weißliche, halbflüssige Masse verwandelt hatte, wieder fest geworden war, was nach zweistündigem Er-

hitzen erreicht war. Das feste Reaktionsprodukt, welches äußerlich dem vorigen gleich, wurde wie dieses gereinigt und ergab dieselben Analysenwerte. Die Hauptmenge des Esters schien äußerlich nicht in Reaktion getreten zu sein, hatte aber ebenfalls eine Veränderung erlitten; bei dem Versuch, ihn im Vacuum zu rektifizieren, erstarrte bei erreichter Siedetemperatur (140°) der Kolbeninhalt plötzlich zu einer Gallerte.

Die weitere Untersuchung dieser Reaktion wurde hierauf abgebrochen, weil das hier erhaltene Uramid zu der geplanten Synthese nicht direkt zu verwenden war; es stellte sich heraus, daß der gesuchte Körper schon auf doppeltem Weg dargestellt ist.

Das Barbiturcarbonsäureamid wurde von A. Baeyer[1]) zuerst dargestellt durch Erhitzen von Barbitursäure mit überschüssigem Harnstoff und wegen der Analogie der hierbei stattfindenden Reaktion mit der Biuretbildung aus Harnstoff von ihm Malonylbiuret oder Malobiursäure genannt.

$$(C_4H_3N_2O_3)\,\underline{|H + NH_2|}\,.\,CONH_2 = (C_4H_3N_2O_3)\,.\,CO\,.\,NH_2$$

Malobiursäure

$$NH_2\,.\,CO\,.\,NH\,\overline{|H + NH_2|}\,.\,CO\,.\,NH_2 = NH_2\,.\,CO\,.\,NH\,.\,CO\,.\,NH_2$$

Biuret.

Derselbe Körper wurde später von Nencki[2]) auf folgendem, weniger einfachen Weg erhalten: Durch Sättigen einer wässrigen Barbitursäurelösung mit Cyangas erhält man Dicyanbarbitursäure; aus dieser entsteht beim Behandeln mit Kalilauge Cyanuromalsäure, welche beim Kochen mit Salzsäure in Malobiursäure übergeht.

Darstellung der Malobiursäure.[1])

Zur Darstellung dieses Körpers wandte Baeyer folgendes Verfahren an:

---

[1]) A. Baeyer, Anm. Chem. Pharm. **135**. 312.

[2]) Nencki, Berichte **5**, 888.

Man erhitzt Barbitursäure mit dem mehrfachen Gewicht Harnstoff auf 150—170°; das Reaktionsprodukt ist das Ammoniaksalz der Malobiursäure; es wird zur Darstellung der Säure mit Kalilauge gekocht bis zur Austreibung des Ammoniaks und mit Salzsäure gefällt; der Niederschlag wird gereinigt durch mehrmaliges Auflösen in heißer, verdünnter Kalilauge und Fällen mit Salzsäure.

Zur Ausführung dieser Reaktion war also zunächst eine größere Menge Barbitursäure herzustellen.

Barbitursäure.[1]

Diesen Körper soll man am einfachsten und in bester Ausbeute erhalten, indem man heiße alkoholische Lösungen von Natriummalonsäureester und Harnstoff mischt; beim Erkalten fällt das barbitursaure Natrium in Krystallen aus.

Wenn man genau nach diesen Angaben arbeitet, so erhält man eine sehr geringe Ausbeute von etwa 5%. Die Ausbeute steigert sich auf etwa 25%, wenn man die Mischung der alkoholischen Lösungen eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und hierauf zur Abscheidung des barbitursauren Natriums erkalten läßt. Noch weiter läßt sich die Ausbeute steigern durch Verdampfen des Alkohols, sodaß schließlich folgende Arbeitsweise angewandt wurde.

7 g Natrium wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und 50 g Malonsäureester zugegeben. Diese Lösung von Natriummalonsäureester wurde mit 25 g, d. i. etwas mehr als der berechneten (19 g) Menge Harnstoff in feingepulverter Form versetzt; nach einstündiger Erhitzung auf dem Wasserbad wurde der Alkohol abgetrieben; um diese Operation zu beschleunigen und gleichzeitig das alsbald eintretende heftige Stoßen zu mildern, läßt man zweckmäßig einen mäßigen Wasserstoff- oder Luftstrom durch die Flüssigkeit streichen. Den fast trockenen Rück-

---

[1]) Michael, Journ. f. prakt. Chem. **35**, 456.

stand nimmt man in heisser verdünnter Salzsäure auf, erhitzt zum Sieden und filtriert. Bei langsamem Erkalten krystallisiert die Hauptmenge der Barbitursäure aus dem Filtrat in großen, durchsichtigen Blättern; eine weitere, geringe Menge läßt sich durch Eindampfen der Mutterlauge gewinnen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser ist die Säure ganz rein. Auf diese Weise erhält man aus 50 g Malonsäureester 30 g krystallisierte Barbitursäure ($C_4H_4N_2O_3 + 2H_2O$), was einer Ausbeute von 60% entspricht.

Malobiursäure.

Die Darstellung der Malobiursäure nach Baeyers Angaben wurde in folgender Weise ausgeführt:

10 g krystallisierte Barbitursäure wurden mit 30 g Harnstoff im Mörser innig verrieben und in einem Kolben während vier Stunden auf 160° (Temperatur des Ölbads) erhitzt. Das Reaktionsprodukt war eine poröse, schmutzig weisse, an der Oberfläche etwas gerötete, fest zusammengebackene Masse. Nach dem Aufweichen mit Wasser wurde das Produkt in ein Becherglas gespült und zum Sieden erhitzt, worauf durch Zusatz verdünnter Natronlauge der Körper in Lösung gebracht wurde; nachdem das Ammoniak durch Kochen ausgetrieben war, wurde die Malobiursäure durch Salzsäure gefällt und nach dem Erkalten abfiltriert. Der abfiltrierte Niederschlag wurde durch dreimaliges Lösen in verdünnter, heißer Natronlauge und Fällen mit Salzsäure gereinigt; bei der dritten Fällung schied sich die Säure in Form seideglänzender Nädelchen ab, was nach den Beobachtungen Nencki's ein Zeichen absoluter Reinheit darstellt. Die Ausbeute betrug bei mehreren Darstellungen etwa 80% vom Gewicht der angewandten Barbitursäure.

Wie das oben beschriebene Barbiturcarbonsäureuramid $C_6H_6N_4O_5$, so zeigt auch die strukturverwandte Malobiursäure die Eigenschaft, ihr Krystallwasser beim Trocknen im Exsiccator über Schwefelsäure nur unvollständig abzu-

geben. Die Analyse des im Exsiccator gewichtskonstanten Körpers ergab nämlich:

0.1337 g Subst.: 0.1652 g CO_2, 0.0457 g H_2O

$C_5H_5N_3O_4$	Ber.:	C = 35.1	H = 2.9
$C_5H_5N_3O_4.H_2O$	Ber.:	C = 31.74	H = 3.7
	Gef.:	C = 33.7	H = 3.83

Um die Substanz vollständig von ihrem Wassergehalt zu befreien, ist es daher notwendig, diesen durch Erhitzen im Trockenschrank zu verjagen; hierbei darf jedoch die Temperatur nicht über 115° steigen, denn bei 120° beginnt die Substanz sich unter Rotfärbung zu zersetzen.

Die Analysenresultate der bei 110° getrockneten Substanz stimmen mit der Berechnung gut überein:

0.1031 g Subst.: 0.1323 g CO_2; 0.0322 g H_2O
0.1140 g Subst.: 0.1476 g CO_2; 0.0384 g H_2O
0.1042 g Subst.: 22.1 ccm N_2 (23°, 752 mm)
0.1381 g Subst.: 29.2 ccm N_2 (23°, 750 mm)

$C_5H_5N_3O_4$	Ber.:	C = 35.1	H = 2.9	N = 24.56
	Gef.	C = 35.0	H = 3.37	N = 23.65
		C = 35.3	H = 3.77	N = 23.51

Hierbei war besonders der um 1% zu niedrige Wert für Stickstoff auffallend; in noch höherem Maß war, wie schon bemerkt, dieser Fehler bei der Analyse des Uramids $C_6H_6N_4O_5$ hervorgetreten; die Abweichung von dem berechneten Wert betrug dort 2.3%. Da diese Fehler auch bei sorgfältigster Ausführung der Analyse die gleichen blieben, können sie nicht auf Versuchsfehler zurückgeführt werden. Merkwürdigerweise wurde dieselbe Erscheinung bei der Analyse eines Körpers von ähnlicher Struktur, des Uramils (= Amidobarbitursäure), wie Kühling[1]) angibt, schon von Liebig und Wöhler und von Beilstein beobachtet, welche für Stickstoff um 2% zu niedere Werte fanden, nämlich 27.57% statt 29.37%, wie sich für Uramil $C_4H_5N_3O_3$ berechnet, dessen Konstitution unzweifelhaft feststeht. Eine Ursache dieses eigentümlichen

[1]) Kühling, Berichte **31**, 1973.

Verhaltens könnte in dem Auftreten sehr schwer verbrennlicher Stickstoffverbindungen, z. B. des Cyans zu suchen sein; bei der Bestimmung des Stickstoffs der Malobiursäure als Platinsalmiak erhielt Baeyer mit der Theorie gut übereinstimmende Werte. Näheres über diese Erscheinung scheint nicht bekannt zu sein.

Einwirkung von Brom und Kali auf die Malobiursäure.

Über das Verhalten der Malobiursäure gegen Brom allein giebt Baeyer an, dass die wässerige Suspension dieser Säure bei Bromzusatz klar wird, wodurch diese Substanz von der ihr ähnlichen Dibarbitursäure leicht unterschieden werden kann. Über die hierbei stattfindende Reaktion giebt Baeyer nur an, daß das Brom die Abspaltung der Cyansäuregruppe bewirkt; Nencki, welcher diese Reaktion weiter verfolgt hat, bestätigte die Beobachtungen Baeyers und zeigte, daß beim Einengen der aus der wässerigen Suspension der Malobiursäure bei Bromzusatz entstehenden klaren Lösung Alloxanbromid auskrystallisiert, welches identisch mit Dibrombarbitursäure ist. Auch beim Kochen mit Salpetersäure wird die Cyansäure abgespalten und es bildet sich, wie Baeyer und Nencki übereinstimmend angeben, Dilitursäure (= Nitrobarbitursäure).

Für die in Aussicht genommene Behandlung der Malobiursäure mit Brom und Kali waren die angeführten Reaktionen von größter Wichtigkeit; die Cyansäuregruppe war es ja, welche mit Hilfe der Hofmannschen Reaktion durch Übergang in den Urethanrest den Körper bilden sollte, der mit meiner Säure von der Formel $C_5H_3N_3O_4$ identisch oder isomer sein mußte, wenn dieser die angenommene Konstitution des 2, 6, 8-Trioxy-9-Purethins zukommt; wird die Cyansäuregruppe, wie nach obigen Reaktionen anzunehmen ist, außerordentlich leicht abgespalten, so ist natürlich die geplante Synthese auf diesem

Weg nicht ausführbar. Es war jedoch anzunehmen, daß die Abspaltung der Cyansäure wenigstens in der Kälte nicht sofort eintrete; waren doch die hierdurch gebildeten Derivate der Barbitursäure erst nach dem Kochen mit Salpetersäure, bezw. — jedenfalls überschüssigem — Brom erhalten worden; für die Angabe Baeyers, daß die Löslichkeit der Malobiursäure in Wasser auf Zusatz von Brom durch eine schon in der Kälte erfolgende Abspaltung der Cyansäure bedingt sei, ist kein Beleg vorhanden. In der Tat konnte eine derartige Reaktion in folgenden Versuchen nicht beobachtet werden.

Versuch 1.

1 g Malobiursäure wurde in 20 ccm Wasser fein verteilt und unter Eiskühlung mit 0.95 g Brom (1 Molekel) unter Umschütteln versetzt; bis auf einen geringen Rest wird dieses unter Entfärbung der Flüssigkeit aufgenommen, der größte Teil der Malobiursäure ging in Lösung; nur eine geringe Menge blieb ungelöst, auch beim Verdünnen einer Probe mit Wasser. Da dieser unlösliche Anteil nur sehr gering war, so genügte augenscheinlich eine Molekel Brom, um eine Molekel Malobiursäure in die leicht lösliche Verbindung überzuführen; bei obigem Versuch war wahrscheinlich infolge von Bromverlusten ein geringer Teil der Malobiursäure nicht in Reaktion getreten. Es wurden daher noch einige Tropfen Brom zugesetzt; beim Verdünnen einer Probe mit Wasser entstand jetzt eine vollständig klare, hellgelbe Lösung. Die Hauptmenge der Flüssigkeit war jedoch noch trüb, da zur vollständigen Lösung der entstandenen Substanz die Konzentration der Flüssigkeit zu groß war. Zur Vollendung der Umsetzung wurde die Flüssigkeit eine Viertelstunde in Eis gestellt und hierauf unter Eiskühlung und starkem Schütteln die berechnete Menge Kali (2 Molekeln = 0.7 g) in 20 proz. Lösung hinzugetropft; die berechnete Menge reichte gerade hin, um die vorher gelbe Lösung zu entfärben; es schied sich sofort ein weisser, körniger Niederschlag aus, dessen

Menge sich beim Stehen langsam vermehrte. Nach einstündigem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat beiseite gestellt. Der Niederschlag wog nach dem Trocknen 0.6 g, er war in kaltem Wasser nicht, in heissem Wasser schwer löslich, zersetzte sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen unter Verkohlung und war frei von Brom. Zur Reinigung wurde er mit etwa 150 ccm Wasser zum Sieden erhitzt, die noch etwas trübe Lösung durch einige Tropfen Natronlauge geklärt und mit Salzsäure angesäuert; bei der angewandten Verdünnung entstand hierbei in der Hitze keine Fällung, beim Erkalten schied sich ein aus feinen Nädelchen bestehender Krystallbrei ab, welcher nach dem Absaugen einen silberglänzenden Krystallfilz bildete: die Menge der Krystalle betrug nach dem Trocknen 0.4 g.

Die Analyse der bei 110° getrockneten Substanz ergab folgendes Resultat.

0.1248 g Subst : 0.1621 g CO_2, 0.0388 g H_2O
0.0994 g Subst.: 20.3 ccm N_2 (21°, 755 mm)
0.1517 g Subst.: 31.7 ccm N_2 (21°, 754 mm)
$C_5H_5N_3O_4$ Ber. C = 35.1 H = 2.9 N = 24.56
Gef. C = 35.4 H = 3.5 N = 23.1; 23.6

Nach diesen Analysenwerten war also die erhaltene Substanz unveränderte Malobiursäure; das Vorliegen dieses Körpers wurde durch das Verhalten beim Erhitzen auf 125° (Rosafärbung) und das Verhalten der wässrigen Suspension der Substanz bei Bromzusatz bestätigt. Die Entstehung der Malobiursäure ist dadurch zu erklären, daß das Kali auf das bei Bromzusatz entstehende Bromderivat teilweise enthalogenisierend einwirkt; 40% der angewandten Malobiursäure werden also in reiner Form wiedergewonnen; der übrige Teil erleidet weitergehende Zersetzung und scheidet sich beim Stehenlassen des Filtrats innerhalb eines Tags in Form großer, glänzender Krystallblätter aus: die Untersuchung dieses Körpers wird weiter unten beschrieben.

Versuch 2.

Der vorige Versuch wurde zunächst mit denselben Mengen wiederholt; es wurde jedoch nach dem Zusatz der nötigen Menge Brom noch soviel Wasser (etwa 60 g) hinzugefügt, bis eine fast klare Lösung entstanden war und von einer geringen Trübung abfiltriert. Das Filtrat wurde abgekühlt und wie im vorigen Versuch mit 3,5 g einer 20 proz. Kalilauge versetzt; die Lösung entfärbte sich rasch und blieb zunächst klar; nach einigen Augenblicken trat jedoch plötzlich eine Trübung ein, welche sich nach weiterem Stehen als dichter Niederschlag zu Boden setzte. Nach einer halben Stunde wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Da dieser Niederschlag dieselben Eigenschaften zeigte, wie der im vorigen Versuch erhaltene Körper, und beim Umkrystallisieren aus angesäuertem Wasser in denselben Nädelchen krystallisierte, war kein Zweifel möglich, daß auch bei diesem Versuch der abgeschiedene Körper aus Malobiursäure, bezw. deren Kaliumsalz bestand.

Auch hier waren aus dem Filtrat beim Stehen über Nacht glänzende Krystallblätter aus krystallisiert, während die über den Krystallen stehende Flüssigkeit eine rötliche Färbung angenommen hatte. Diese aus dem Filtrat abgeschiedenen Krystalle waren stark bromhaltig; es war daher wahrscheinlich, daß hier das Alloxanbromid vorlag, welches Nencki beim Eindampfen der Lösung von Malobiursäure in Bromwasser erhalten hatte. Eine nähere Untersuchung ergab jedoch, daß das vorliegende Produkt kein Alloxanbromid sein konnte. Die Krystalle schmolzen bei 154° zu einer farblosen Flüssigkeit, während Alloxanbromid beim Erhitzen unter starker Entwicklung von Bromdämpfen zu einer Flüssigkeit schmilzt, welche bei weiterem Erhitzen sich unter Gasentwicklung bald braun färbt[1]). Dieses Alloxanbromid ist ein sehr unbeständiger Körper, beim Kochen mit Wasser treten die Bromatome

---

[1]) Baeyer, Ann. Chem. Pharm. **130**, 131.

aus und es entsteht zunächst Brombarbitursäure, schließlich Barbitursäure. Durch Einwirkung von wässrigem Brom oder Alkalien wird der Körper sofort zersetzt; es entweicht Kohlensäure und zugleich scheiden sich farblose Krystallblättchen ab, welche den Schmelzpunkt 158° besitzen und aus Tribromacetylharnstoff bestehen. Der Schmelzpunkt 154° des oben erhaltenen Körpers machte es wahrscheinlich, daß dieser aus etwas verunreinigtem Tribromacetylharnstoff bestand; hiermit stimmten auch die charakteristischen Reaktionen dieser Verbindung. Beim Kochen mit Wasser lösten sich die Krystalle klar auf; in dieser Lösung entstand bei Zusatz eines Tropfens Natronlauge sofort eine milchige Trübung, welche durch den Geruch als Bromoform erkannt wurde; dieses schied sich aus der Flüssigkeit bald in Form öliger Tropfen ab; in der wässrigen Flüssigkeit befindet sich Harnstoff; erwärmt man Tribromacetylharnstoff mit Ammoniak, so scheidet sich ebenfalls Bromoform ab, die wässrige Flüssigkeit enthält jedoch nicht Harnstoff, sondern Biuret, welches durch die schon oben beschriebene Reaktion nachgewiesen werden konnte. Endlich bewies auch noch die Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz das Vorliegen dieses Körpers.

0.1249 g Subst. 0.2039 g AgBr
0.1628 g Subst. 11.9 ccm N_2 (21°, 755 mm)
$C_3H_3N_2O_2Br_3$ Ber. Br. = 70.8 N = 8.26
Gef. Br. = 69.5 N = 8.26

Die Bildung dieses Körpers kann man sich leicht erklären. Wie Nencki angiebt, entsteht aus Malobiursäure bei der Einwirkung von wässrigem Brom Alloxanbromid, indem die Cyansäuregruppe abgespalten wird. Diese Reaktion findet in der Kälte nur unvollständig statt, da bei der Einwirkung von Kali, wie die obigen Versuche zeigen, ein Teil der Malobiursäure unverändert zurückgewonnen wurde; das gebildete Alloxanbromid wird durch die Einwirkung des Kalis zersetzt, indem Tribromacetylharnstoff abgeschieden wird.

Nur kurz sei noch erwähnt, daß das von mir erhaltene Barbiturcarbonsäureuramid in der gleichen Weise, wie Malobiursäure, der Einwirkung von Brom und Kali unterworfen wurde. Es zeigte sich, daß das Uramid sich gegen Brom ganz gleich verhält, indem es durch Brom in eine leichter lösliche Verbindung verwandelt wird; beim Zusatz der berechneten Menge Kali schied sich ebenfalls ein weißer Niederschlag ab; dieser unterschied sich äußerlich von dem aus Malobiursäure erhaltenen Produkt durch seine mehr flockige und amorphe Beschaffenheit, welcher Unterschied schon bei der Reinigung dieser Körper durch Fällung beobachtet wurde; Malobiursäure hatte sowohl bei der Fällung aus der alkalischen Lösung durch Salzsäure, wie bei der Abscheidung aus der Lösung in Bromwasser durch Kali eine körnig-krystallinische Beschaffenheit. — Aus dem Filtrat schieden sich auch hier die glänzenden Krystallblätter des Tribromacetylharnstoffs ab, eine Rosafärbung der Flüssigkeit trat jedoch hier nicht ein.

Die Behandlung der Malobiursäure mit Brom und Kali führt, wie die ausgeführten Versuche zeigen, nicht zu den erwarteten Produkten; noch ein weiterer Versuch bewies, daß die Einwirkung des Broms und Kalis nicht in der Weise sich vollzieht, welche die Hofmann'sche Reaktion erwarten läßt. Die bei der Einwirkung von Brom und Kali auf Säureamide zunächst entstehenden Isocyansäureester zersetzen sich beim Erhitzen mit verdünnten Alkalien unter Wasseraufnahme in Kohlendioxyd und primäres Amin; letztere sind als Endprodukte die am leichtesten zu erhaltenden Körper. Malobiursäure, welche nach Baeyer die Konstitution eines Barbiturcarbonsäureamids besitzt, müßte also durch diese Reaktion in Uramil (= Amidobarbitursäure) übergehen, welches schon lange bekannt ist und leicht identificiert werden kann.

Zur Ausführung dieses Versuchs wurde die Malobiursäure wie in den vorigen Versuchen mit den berechneten Mengen Brom und Kali unter Kühlung versetzt; die entstandene Flüssigkeit, welche den Isocyansäureester ent-

halten muß, wurde nach Zusatz von wenig Kalilauge zum Kochen erhitzt; es entstand eine klare Lösung, welche bald eine rötliche Färbung annahm. Auch beim Abkühlen blieb die Lösung klar, bei Zusatz von Säure fiel jedoch ein weisser, krystallinischer Niederschlag in guter Ausbeute aus. Dieser Körper war jedoch nicht Uramil, sondern wie in den früheren Versuchen bestand er aus unveränderter, bezw. zurückgebildeter Malobiursäure. Er löste sich in heissem, verdünnten Ammoniak zu einer klaren Flüssigkeit, welche auch nach längerem Kochen farblos blieb, während Uramil unter denselben Umständen eine tiefrote Lösung erzeugt, indem reichlich Murexid gebildet wird. Auch die Analyse bewies das Vorhandensein von Malobiursäure.

0.1357 g Subst. 28.1 ccm N_2 (22°, 750 mm)
$C_4H_5N_3O_3$ (Uramil) Ber. N = 29.4
$C_5H_5N_3O_4$ (Malobiursäure) Ber. N = 24.56
Gef. N = 23.15

Aus diesem Versuch geht deutlich hervor, daß die Einwirkung von Brom und Kali nicht in normaler Weise verläuft; es ist daher ausgeschlossen, daß auf diesem Weg die gewünschte Säure $C_5H_3N_3O_4$ erhalten werden kann. Möglicherweise ist der Grund dieses Verhaltens der Malobiursäure darin zu suchen, daß sie nicht die von Baeyer ihr nach ihrer Bildungsweise zugeschriebene Konstitution eines Säureamids besitzt. —

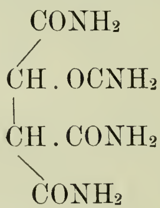
Auf weitere Versuche, die Konstitution der Säure $C_5H_3N_3O_4$, welche bei der Behandlung des Dicarbintetracarbonamids mit Brom und Kali erhalten worden war, auf synthetischem Weg festzustellen, mußte verzichtet werden.

Mit ziemlicher Sicherheit ist jedoch anzunehmen, daß dieser Körper zu der Harnsäuregruppe in naher Beziehung steht. Und wenn auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit in der Hauptsache, nämlich der Absicht, durch Oxydation von Säureamiden mit offener Kette zu Harn-

säure zu gelangen, als negativ zu bezeichnen ist, so sind doch die gemachten Beobachtungen dazu angetan, die Möglichkeit eines solchen Verlaufs darzutun und der Annahme, daß die Bildung der Harnsäure im Organismus durch Oxydation eines stickstoffreichen Spaltproduktes der Eiweisskörper von der Struktur eines Säureamids erfolgt sein könnte, eine erste experimentelle Grundlage zu bieten. Jedenfalls sind sie geeignet, zu weiteren Versuchen in dieser wichtigen Frage anzuspornen.

Für die Richtung solcher weiteren Versuche sind in dieser Arbeit mehrfache Anhaltspunkte gegeben. Vor allem hat sich die Brauchbarkeit der theoretischen Grundlagen erwiesen und es hat sich aufs neue gezeigt, wie vielseitiger Anwendung die Hofmann'sche Reaktion fähig ist.

Der Umstand, daß die ja sehr verwickelte Einwirkung von Brom und Alkali auf Dicarbintetracarbonamid nicht in allen Phasen (vgl. S. 66.) in dem gewünschten Sinne verlief, ist wohl vor allem dessen großer Zersetzlichkeit und der seiner ersten oxydativen Abbauprodukte zuzuschreiben; die Aethylendoppelbindung dürfte dabei eine besondere Rolle spielen. Es ist daher wahrscheinlich, daß bei der Verwendung der beständigeren, gesättigten Verbindung, des Acetylentetracarbonamids,



dessen Konstitution durch gutstimmende Analysen sichergestellt scheint, die Reaktion leichter in dem gewünschten Sinne zu leiten sein wird, wobei zunächst eine Dihydroharnsäure zu erwarten wäre, deren Umwandlung in Harnsäure keine Schwierigkeiten bereiten dürfte.

Hat nun schließlich das verwendete Amid nicht die Konstitution des Dicarbintetracarbonamids, sondern die

eines hieraus durch partielle Verseifung hervorgegangenen Ammoniumsalzes (s. S. 68), so ist leicht ersichtlich, daß die Bildung von Harnsäure durch Behandlung dieses Körpers mit Brom und Kali vollständig ausgeschlossen war, weil der $-COONH_4$ Rest bei dieser Behandlung nicht in den Isocyansäurerest übergehen kann, sondern abgespalten wird, wie der Verlauf der Reaktion gezeigt hat.